

**New streptogramin B derivatives useful as antibacterial agents and synergists for streptogramin A antibacterial agents - e.g. pyrido- or pyrimidino-pristinamycin IE derivatives**

Patent Number: FR2775288

Publication date: 1999-08-27

Inventor(s): BACQUE ERIC, PUCHAULT GERARD, RIBEILL YVES, BARRIERE JEAN, CLAUDE, DESMAZEAU PASCAL, DOERFLINGER GILLES, DUTRUC ROSSET GILLES

Applicant(s): RHONE-POULENC RORER SA (FR)

Requested Patent: AU2628399

Application Number: FR19980002316 19980226

Priority Number(s): FR19980002316 19980226

IPC Classification: C07K7/64, A61K38/12

EC Classification: C07K7/06

EC Classification: C07K7/06

Equivalents: BR9908195, CA2321114, EP1056771 (WC9943699), HF20000452, HU0101098, JP2002504560T, NO20004273, PL341624, SK12842000, TR200002461T, WC9943699, ZA9901545

**Abstract**

Streptogramin B derivatives (I) are new. Streptogramin B derivatives of formula (I) and their salts are new. Y = H or CR<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> = (a) H, 1-8C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 3- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or NR<sup>2</sup>R, or also (b) halomethyl, hydromethyl, (1-4C alkoxy)methyl, (1-4C alkylthio)methyl, (1-4C alkylsulfinyl)methyl, (1-4C alkylsulfonylmethyl, (1-4C acyloxy)methyl, benzoyloxymethyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>R when Y is CR<sup>3</sup>, or also (c) CHO, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR<sup>2</sup>R when Y is CH, or also (d) XR or NH<sub>2</sub> when Y is H. Ar = phenyl optionally substituted by halogen, OH, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, NH<sub>2</sub>, 1-4C alkylamino or di(1-4C alkyl)amino, R<sup>2</sup>, R = H or 1-4C alkyl, or NR<sup>2</sup>R is a 3- to 8-membered ring that optionally contains another heteroatom selected from O, S or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, benzyl or Ar, n = 1-4. X = O, S, SO, SO<sub>2</sub> or NH, R<sup>3</sup> = 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, Ar or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>R, m = 2-4, R<sup>4</sup> = H or 1-6C alkyl, R<sup>5</sup> = H, 1-4C alkyl, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR<sup>2</sup>R, R<sup>6</sup> = Me or Et, either (1) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = H, Me or NMe<sub>2</sub> or (2) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, Cl, Br or 3-6C alkenyl, and R<sup>6</sup> = N(Me)R<sup>7</sup> or (3) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = NMe<sub>2</sub> or NMe<sub>2</sub>, and R<sup>6</sup> = Cl or Br, or (4) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = NMe<sub>2</sub>, and R<sup>6</sup> = 3-6C alkenyl, or (5) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (6) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = halogen, NH<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>, NMeEt, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, 1-6C alkyl, phenyl or trihalomethyl, or (7) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio or 1-3C alkyl, and R<sup>6</sup> = halogen, NH<sub>2</sub>, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (8) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = Me, R<sup>6</sup> = 1-4C alkyl, 2-4C hydroxyalkyl, 2-6C alkenyl, phenyl(2-6C)alkenyl, (3-6C cycloalkyl)methyl, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>Het, CH<sub>2</sub>CN or CH<sub>2</sub>COR<sup>8</sup>, Het = 5- or 6-membered (un)saturated heterocycl containing 1-2 heteroatoms selected from S, O or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl, R<sup>8</sup> = OH, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl.

BEST AVAILABLE COPY

Streptogramin B derivatives (I) are new. Streptogramin B derivatives of formula (I) and their salts are new. Y = H or CR<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> = (a) H, 1-8C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 3- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or NR<sup>2</sup>R, or also (b) halomethyl, hydromethyl, (1-4C alkoxy)methyl, (1-4C alkylthio)methyl, (1-4C alkylsulfinyl)methyl, (1-4C alkylsulfonylmethyl, (1-4C acyloxy)methyl, benzoyloxymethyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>R when Y is CR<sup>3</sup>, or also (c) CHO, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR<sup>2</sup>R when Y is CH, or also (d) XR or NH<sub>2</sub> when Y is H. Ar = phenyl optionally substituted by halogen, OH, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, NH<sub>2</sub>, 1-4C alkylamino or di(1-4C alkyl)amino, R<sup>2</sup>, R = H or 1-4C alkyl, or NR<sup>2</sup>R is a 3- to 8-membered ring that optionally contains another heteroatom selected from O, S or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, benzyl or Ar, n = 1-4. X = O, S, SO, SO<sub>2</sub> or NH, R<sup>3</sup> = 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, Ar or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>R, m = 2-4, R<sup>4</sup> = H or 1-6C alkyl, R<sup>5</sup> = H, 1-4C alkyl, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR<sup>2</sup>R, R<sup>6</sup> = Me or Et, either (1) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = H, Me or NMe<sub>2</sub> or (2) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, Cl, Br or 3-6C alkenyl, and R<sup>6</sup> = N(Me)R<sup>7</sup> or (3) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = NMe<sub>2</sub> or NMe<sub>2</sub>, and R<sup>6</sup> = Cl or Br, or (4) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = NMe<sub>2</sub>, and R<sup>6</sup> = 3-6C alkenyl, or (5) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (6) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = halogen, NH<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>, NMeEt, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, 1-6C alkyl, phenyl or trihalomethyl, or (7) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio or 1-3C alkyl, and R<sup>6</sup> = halogen, NH<sub>2</sub>, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (8) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = Me, R<sup>6</sup> = 1-4C alkyl, 2-4C hydroxyalkyl, 2-6C alkenyl, phenyl(2-6C)alkenyl, (3-6C cycloalkyl)methyl, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>Het, CH<sub>2</sub>CN or CH<sub>2</sub>COR<sup>8</sup>, Het = 5- or 6-membered (un)saturated heterocycl containing 1-2 heteroatoms selected from S, O or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl, R<sup>8</sup> = OH, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl.

Streptogramin B derivatives (I) are new. Streptogramin B derivatives of formula (I) and their salts are new. Y = H or CR<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> = (a) H, 1-8C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 3- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or NR<sup>2</sup>R, or also (b) halomethyl, hydromethyl, (1-4C alkoxy)methyl, (1-4C alkylthio)methyl, (1-4C alkylsulfinyl)methyl, (1-4C alkylsulfonylmethyl, (1-4C acyloxy)methyl, benzoyloxymethyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>R when Y is CR<sup>3</sup>, or also (c) CHO, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR<sup>2</sup>R when Y is CH, or also (d) XR or NH<sub>2</sub> when Y is H. Ar = phenyl optionally substituted by halogen, OH, 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, NH<sub>2</sub>, 1-4C alkylamino or di(1-4C alkyl)amino, R<sup>2</sup>, R = H or 1-4C alkyl, or NR<sup>2</sup>R is a 3- to 8-membered ring that optionally contains another heteroatom selected from O, S or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, benzyl or Ar, n = 1-4. X = O, S, SO, SO<sub>2</sub> or NH, R<sup>3</sup> = 1-6C alkyl, 3-6C cycloalkyl, Ar or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>2</sup>R, m = 2-4, R<sup>4</sup> = H or 1-6C alkyl, R<sup>5</sup> = H, 1-4C alkyl, COOH, 2-5C alkoxycarbonyl or CONR<sup>2</sup>R, R<sup>6</sup> = Me or Et, either (1) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = H, Me or NMe<sub>2</sub> or (2) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = H, Cl, Br or 3-6C alkenyl, and R<sup>6</sup> = N(Me)R<sup>7</sup> or (3) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = NMe<sub>2</sub> or NMe<sub>2</sub>, and R<sup>6</sup> = Cl or Br, or (4) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = NMe<sub>2</sub>, and R<sup>6</sup> = 3-6C alkenyl, or (5) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (6) R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = H, and R<sup>6</sup> = halogen, NH<sub>2</sub>, NEt<sub>2</sub>, NMeEt, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-4C alkylsulfinyl, 1-4C alkylsulfonyl, 1-6C alkyl, phenyl or trihalomethyl, or (7) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup> = halogen, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio or 1-3C alkyl, and R<sup>6</sup> = halogen, NH<sub>2</sub>, 1-4C alkylamino, di(1-4C alkyl)amino, 1-4C alkoxy, OCF<sub>3</sub>, 1-4C alkylthio, 1-6C alkyl or trihalomethyl, or (8) R<sup>6</sup> = H, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> = Me, R<sup>6</sup> = 1-4C alkyl, 2-4C hydroxyalkyl, 2-6C alkenyl, phenyl(2-6C)alkenyl, (3-6C cycloalkyl)methyl, CH<sub>2</sub>Ar, CH<sub>2</sub>Het, CH<sub>2</sub>CN or CH<sub>2</sub>COR<sup>8</sup>, Het = 5- or 6-membered (un)saturated heterocycl containing 1-2 heteroatoms selected from S, O or N optionally substituted by 1-4C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl, R<sup>8</sup> = OH, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 3-6C cycloalkyl, 4- to 6-membered (un)saturated heterocycl, Ar or benzyl.





un atome d'hydrogène,  $R_1$  peut être aussi formyle, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, ou -CONR'R'' pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus, ou bien lorsque Y est un atome d'azote,  $R_1$  peut être aussi un radical -XR° pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre, un radical sulfinyle ou sulfonyle, ou un radical NH et R° est un radical alcoyle (1 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR'R'' pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus et n est un entier de 2 à 4, ou bien, si X représente NH, R° peut aussi représenter l'atome d'hydrogène,

$R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),

$R_3$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, carboxy, alcoyloxy-carbonyle ou carbamoyle de structure -CO-NR'R'' dans laquelle R' et R'' sont définis comme précédemment,

Ra est un radical méthyle ou éthyle, et

Rb, Rc et Rd ont les définitions ci-après :

- 1) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,
- 2) Rb est un atome d'hydrogène, Rc est un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), et Rd est un radical -NMe-R''' pour lequel R''' représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle (2 à 4C), ou alcényle (2 à 8C) éventuellement substitué par phényle, cycloalcoyl(3 à 6C)méthyle, benzyle, benzyle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino], hétérocyclylméthyle ou hétérocyclyléthyle dont la partie hétérocyclyle est saturée ou insaturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6

représente un radical cyanométhyle, ou -CH<sub>2</sub>CORe pour lequel soit Re est -OR', R' étant hydrogène, alcoyle (1 à 6 carbones), alcényle (2 à 6 carbones), benzyle ou hétérocyclylméthyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote, soit Re est un radical



alcoylamino, alcoyl méthyl amino, hétérocyclylamino ou hétérocyclyl méthyl amino dont la partie hétérocyclyle est saturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, benzyle ou alcoyloxy-carbonyle,

- 5 3) Rb est un atome d'hydrogène, Rd est un radical  $\text{-NHCH}_3$  ou  $\text{-N(CH}_3)_2$  et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), [si Rd est  $\text{-N(CH}_3)_2$ ],
- 4) Rb et Rd sont des atomes d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène, ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle  
10 (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 5) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, alcoyle (1 à 6C), phényle ou trihalogénométhyle,
- 15 6) Rb est un atome d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3C), et Rd est un atome d'halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 20 7) Rc est un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle,

ainsi que leurs sels, qui présentent une activité antibactérienne particulièrement intéressante, seuls ou associés à un dérivé du groupe A des streptogramines.

Dans la formule générale (I) ci-dessus, les atomes d'halogène peuvent être choisis parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode ; les radicaux alcoyle ou acyle sont droits  
25 ou ramifiés et, sauf mention spéciale, contiennent 1 à 4 atomes de carbone. Il en est de même pour les radicaux alcoyle qui seront cités ci-après. Les radicaux alcényle peuvent être également en chaîne droite ou ramifiée.

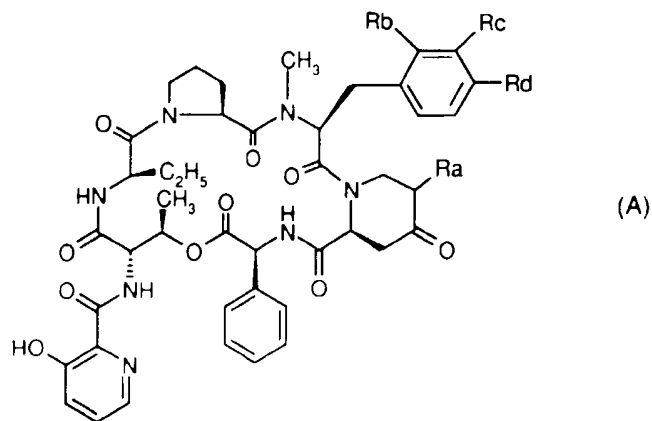
avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, ce dernier contient 1 ou 2 hétéroatomes  
30 et peut être par exemple choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, thiomorpholino, pipérazinyle, méthylpipérazinyle, imidazolidinyle, méthylimidazolidinyle. A titre d'exemple lorsque R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentent hétérocyclyle, lorsque

- NR'R'' et/ou R''' sont substitués par hétérocyclyle ou lorsque R''' représente hétérocyclylméthyle, le radical hétérocyclyle contient 1 ou 2 hétéroatomes et peut être par exemple choisi parmi pyridyle, pyrimidinyle, thiényle, furyle, imidazolyle, éventuellement substitués ou parmi les hétérocycles cités ci-dessus à titre préférentiel pour -NR'R''.

Parmi les streptogramines connues, la pristinamycine (RP 7293), antibactérien d'origine naturelle produit par *Streptomyces pristinaespiralis* a été isolée pour la première fois en 1955. La pristinamycine commercialisée sous le nom de Pyostacine<sup>R</sup> est constituée principalement de pristinamycine IA associée à la pristinamycine IIA.

Un autre antibactérien de la classe des streptogramines : la virginiamycine, a été préparé à partir de *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. La virginiamycine (Staphylomycine<sup>R</sup>) est constituée principalement de facteur S associé au facteur M<sub>1</sub>.

- Des dérivés hémisynthétiques de streptogramines représentés par la structure :



dans laquelle,

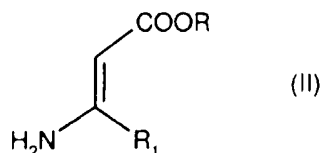
Ra est un radical de structure -CH<sub>2</sub>R'a pour lequel R'a est un radical du type hétérocyclylthio pouvant être substitué ou bien représente un radical de structure

substitués, ou un radical du type hétérocyclylamino, hétérocyclyloxy, hétérocyclylthio pouvant être substitués, Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino, ou bien

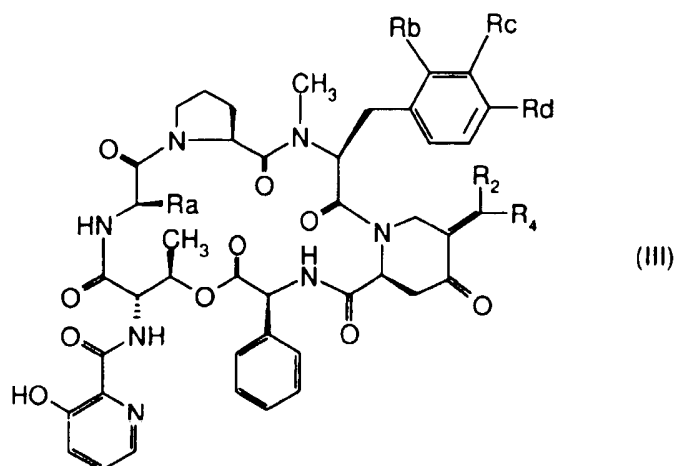
Ra est un atome d'hydrogène et Rb est hydrogène ou méthyle, Rc et Rd sont hydrogène ou divers substituants ont été décrits dans les brevets ou demandes de brevet EP133097, EP248703, EP770132 et EP772630. Associés à une composante hémisynthétique du groupe A des streptogramines, ils manifestent une synergie d'action et sont utilisables comme agents antibactériens soit par voie injectable seulement, soit uniquement par voie orale.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) sont particulièrement intéressants du fait de leur activité puissante à la fois par voie orale et parentérale ce qui leur apporte un avantage indéniable dans le cas notamment de traitements d'infections graves, en milieu hospitalier par voie injectable, suivis d'un traitement ambulatoire par voie orale plus facile à administrer aux patients. Ainsi le praticien ne se trouve plus dans l'obligation de changer le patient de médicament entre la fin du traitement hospitalier et la fin globale du traitement.

Selon l'invention les dérivés de streptogramine pour lesquels Y est un radical  $=CR_3$ - et  $R_3$  est autre qu'un radical alcoyle, peuvent être préparés par action d'un énamino ester de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment et R représente le reste d'un ester facilement hydrolysable ou un radical alcoyle, sur le dérivé de 5δ-méthylène pristinamycine correspondant, de formule générale :



dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme précédemment, R<sub>2</sub> est défini comme précédemment et R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène, ou R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène ou un radical dialcoylamino, suivie le cas échéant de la transformation de l'ester obtenu en un acide, puis éventuellement de sa décarboxylation, ou de la transformation de l'acide en un radical carbamoyle selon le dérivé de formule générale (I) souhaité, et/ou suivie le cas échéant de la transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R<sub>1</sub> est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyl ou -CONR'R'' et/ou suivie éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel lorsqu'ils existent.

On entend par reste d'un ester facilement hydrolysable, par exemple et à titre non limitatif, le reste de l'ester benzylique, méthylique, triméthylsilyléthylique, éthylique, allylique, t.butylique.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un alcool par exemple (méthanol, éthanol notamment), à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

dans lequel R<sub>1</sub> est carboxy, carbamoyle de structure -CO-NR'R'' ou un atome d'hydrogène, s'effectuent selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule et plus particulièrement selon les méthodes citées ci-après dans les exemples.

Notamment, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de pristinamycine de formule générale (I) pour lequel  $R_3$  est un radical carboxy, on prépare avantageusement l'ester benzylique. L'hydrolyse des esters s'effectue selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule, par exemple les méthodes mentionnées par  
 5 T.W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973). A titre d'exemple, le reste de l'ester benzylique peut être hydrolysé par traitement par le 1,4-cyclohexadiène en présence d'hydroxyde de palladium sur charbon, en milieu alcoolique (méthanol, éthanol par exemple), à une  
 10 température comprise entre 0 et 60°C.

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de formule générale (I) pour lequel  $R_3$  est -CO-NR'R'', le produit de formule générale (I) obtenu pour lequel  $R_3$  est carboxy est traité selon les méthodes habituelles de transformation des acides en amides, qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine  
 15 correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation (carbodiimide par exemple) à une température comprise entre 0 et 60°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un amide (diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone par exemple).

Lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_3$  est un atome d'hydrogène, le produit pour lequel  $R_3$  est carboxy est décarboxylé selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut opérer selon la méthode décrite par Barton, Tetrahedron, 44(17),  
 20 5479-86 (1988), par formation de l'ester de N-hydroxypyridine-2-thione, puis photolyse en présence de tertbutylthiol par exemple.

25 La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_d$  est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP821697 par traitement par un periodate en milieu acétique suivi d'un traitement en milieu acide aqueux ou d'un traitement par un agent capable de

la transformation du radical carboxy en un radical carboxy, peut s'effectuer par action de l'oxyde de selenium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).



- CH<sub>2</sub>NR'R'', ou suivie le cas échéant de la transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R<sub>1</sub> est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyl ou -CONR'R'' et/ou éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

A titre non limitatif, l'anion X<sup>-</sup> représente avantageusement un anion halogénure (bromure, chlorure ou iodure par exemple).

- 10 La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel d'ammonium (acétate d'ammonium par exemple), dans un solvant tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple) ou une cétone (acétone par exemple), à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.
- 15 Lorsque le radical R<sub>1</sub> contient un substituant hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce radical selon les méthodes qui n'altèrent pas le reste de la molécule. La protection et la déprotection du radical hydroxy s'effectue selon les méthodes habituelles. Par exemple la protection est effectuée par un radical acétyle ou par tout autre groupement protecteur d'hydroxy dont la mise en place et l'élimination sont
- 20 mentionnées par exemple par T.W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

- Lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel R<sub>1</sub> est aminophényle, il est préférable de préparer le dérivé nitrophényle correspondant, puis d'effectuer la
- 25 réduction du radical nitro du dérivé obtenu. Notamment, on peut opérer par réduction en milieu acide (acide chlorhydrique) en présence de fer.

- Lorsque l'on veut obtenir le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R<sub>1</sub> est halogénométhyle, on peut obtenir le dérivé de streptogramine de formule générale (II) pour lequel R<sub>1</sub> est
- 30 halogénométhyle, en opérant en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine, diisopropyléthylamine par exemple) ou d'un excès de l'amine, dans un solvant organique tel qu'un éther (tetrahydrofurane, dioxane par exemple), un alcool (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par

exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple) ou le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

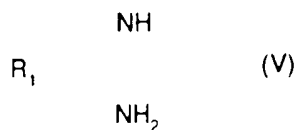
La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_d$  est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la  
 5 demande de brevet EP821697. La transformation du radical  $R_1$  = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

La transformation du radical  $R_1$  = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut  
 10 employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical  $R_1$  = carboxy en un radical alcoyloxycarbonyl s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

La transformation du radical  $R_1$  = carboxy en un radical carbamoyl de structure  
 15 -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique : M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg  
 20 -New-York - Tokyo (1984).

Selon l'invention les dérivés de streptogramine de formule générale (I) pour lesquels Y est un atome d'azote, peuvent être préparés par action d'un sel d'une amidine ou d'un dérivé de l'isourée ou de l'isothiourée de formule générale :



représenter un radical  $XR_1$  pour lequel X est sulfonyl ou sulfamoyl, ou un radical NR'R'' autre qu'amino, sur un dérivé de streptogramine de formule générale (III) pour lequel  $R_4$  est dialcoylamino, puis pour obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_1$  est un radical  $XR_1$  pour lequel X est sulfonyl ou



sulfinyle, oxydation du dérivé correspondant pour lequel X est un atome de soufre, puis pour obtenir le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_1$  est un radical  $NR'R''$ , substitution du dérivé sulfonyle obtenu par action de l'amine correspondante  $HNR'R''$  et/ou éventuellement pour obtenir un dérivé pour lequel  $R_d$  est méthylamino, 5 déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel  $R_d$  est un radical diméthylamino, puis éventuellement transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

La réaction du dérivé de formule générale (V) s'effectue généralement dans un solvant organique comme un amide (diméthylformamide, diméthylacétamide par 10 exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple), en présence d'une base comme notamment une amine tertiaire (diisopropyléthylamine, triéthylamine par exemple) ou un bicarbonate alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium par exemple), à une température comprise entre 50 et 100°C. La réaction est avantageusement mise en oeuvre au moyen du chlorhydrate, du sulfate ou de l'hydrogénosulfate du dérivé de 15 formule générale (V).

L'oxydation en dérivé sulfinyle ou sulfonyle s'effectue respectivement par traitement par 1 ou 2 équivalents d'Oxone® en milieu acide (par exemple acide sulfurique 0,1 à 2N, de préférence 0,5 à 1N), à une température comprise entre -60 et 60°C, dans un solvant tel qu'un alcool (méthanol, éthanol, i-propanol par exemple). Selon le produit 20 préparé, il peut être éventuellement nécessaire de faire suivre l'opération d'oxydation d'un traitement réducteur de N-oxydes par toute méthode connue et spécifique, qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment il est possible d'opérer par chauffage en présence de fer dans l'acide acétique, ou par traitement par le bisulfite de sodium.

L'opération subséquente de substitution par une amine peut être effectuée par action 25 de l'amine correspondante de formule  $HNR'R''$ , soit en excès, soit en présence d'une base telle que par exemple un bicarbonate alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium par exemple), en opérant à une température comprise entre 20 et 100°C, dans un solvant organique comme un amide (diméthylformamide, diméthylacétamide

La mono-N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_d$  est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP821697.

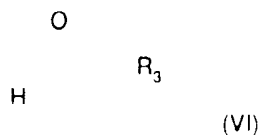
La transformation du radical  $R_1$  = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

5 La transformation du radical  $R_1$  = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical  $R_1$  = carboxy en un radical alcoyloxycarbonyl s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411,  
10 Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

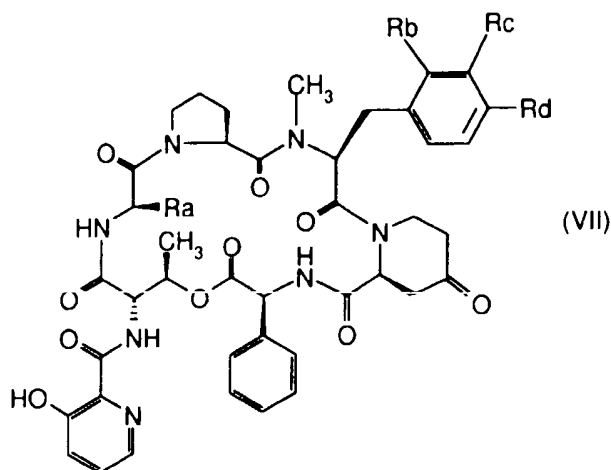
La transformation du radical  $R_1$  = carboxy en un radical carbamoyl de structure -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique :  
15 M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984).

Selon l'invention les dérivés de streptogramine de formule générale (I) pour lesquels Y est un radical =CR<sub>3</sub>-, R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, alcoylsulfinylméthyle,  
20 alcoylsulfonylméthyle, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR'R'', ou bien lorsque R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, pour lesquels R<sub>1</sub> est formyle, carboxy, alcoyloxycarbonyl, ou -CONR'R'' tels que définis précédemment et R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, peuvent également être préparés par action de la formyl énamine de formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, ou -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR'R'' et R<sub>3</sub> est défini comme

précédemment à l'exception de représenter carboxy, sur un dérivé de streptogramine de formule générale :



- dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme précédemment, suivie le cas échéant de la transformation du dérivé pour lequel R<sub>3</sub> est amide ou ester en un dérivé pour lequel R<sub>3</sub> est carboxy et/ou suivie le cas échéant de l'oxydation du dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est alcoylthiométhyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle, ou le cas échéant de la transformation du dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est un radical hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est halogénométhyle, puis le cas échéant de la transformation du dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est halogénométhyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est -CH<sub>2</sub>NR'R'', ou le cas échéant de la transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R<sub>1</sub> est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxy-carbonyl ou -CONR'R'' et/ou éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

La réaction est mise en oeuvre dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol par exemple) à une température comprise entre 20°C et la

température ambiante.

L'oxydation du radical alcoylthiométhyle en un radical alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle s'effectue dans les conditions décrites précédemment, par traitement par "Oxone".

L'obtention d'un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_1$  est halogénométhyle à partir d'un dérivé pour lequel  $R_1$  est hydroxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles. Notamment par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle.

- 5 La réaction d'une amine  $HNR'R''$  sur le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_1$  est halogénométhyle, s'effectue comme décrit précédemment.

La transformation du radical  $R_1$  = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc.,  
10 38(7), 537-8 (1994).

La transformation du radical  $R_1$  = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

- 15 La transformation du radical  $R_1$  = carboxy en un radical alcoyloxycarbonyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

- 20 La transformation du radical  $R_1$  = carboxy en un radical carbamoyle de structure  $-CO-NR'R''$  s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique : M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984).

- 25 La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel  $R_d$  est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP821697.

préparés selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans l'étrénedron letters 38(3), 443-6 (1997) et FR2216270.

Le dérivés de méthylène-55 pristinaamycine de formule générale (III) pour lesquels  $R_a$  est un radical méthyle ou pour lesquels  $R_a$  est un radical éthyle mais  $R_b$ ,  $R_c$  et  $R_d$

- n'ont pas simultanément les définitions : « Rb et Rc représentent hydrogène et Rd représente hydrogène ou diméthylamino », peuvent être préparés à partir de la pristinamycine IC, de la virginiamycine S4, de la vernamycine Bδ, de la pristinamycine IB, ou à partir de leurs dérivés ou analogues de formule générale (VII)
- 5 dans laquelle Ra est défini comme ci-dessus et les substituants Rb, Rc et Rd sont soit définis comme dans la formule générale (I) en 1), à l'exception de représenter simultanément Rb = Rc = hydrogène et Rd = hydrogène ou diméthylamino, lorsque Ra est éthyle, soit sont définis comme pour la formule générale (I) en 2) à 7), en opérant par analogie avec les méthodes décrites dans les demandes européennes
- 10 EP133097 ou EP133098 ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.

Les sels de pyridinium de formule générale (IV) sont préparés selon ou par analogie avec la méthode décrite par F. Kröhnke, Synthesis, (1976) 1-24, ou selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.

- 15 Les amidines de formule (V) sont soit commerciales soit préparées selon ou par analogie avec la méthode décrite par S. Patai, The Chemistry of amidines and Imidates, Interscience Publication, J. Wiley & Sons, Chap. 7, p. 283 (1975).

Les formyl énamines de formule générale (VI) peuvent être préparés par analogie avec les méthodes décrites dans J. Chem. Soc., Perkin trans I, 9, 2103 (1984).

- 20 Les produits de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 1) sont des streptogramines naturelles du groupe B.

- Les composantes naturelles des streptogramines du groupe B leur préparation et leur séparation est effectuée par fermentation et isolement des constituants à partir du
- 25 mûlt de fermentation selon ou par analogie avec la méthode décrite par J. Preud'homme et coll., Bull. Soc. Chim. Fr., vol. 2, 585 (1968) ou selon Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955).

On a également décrit des analogues de streptogramines de formule générale (VII) :

117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000

Naturwissenschaftlichen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen, Göttingen 1979, dans Antibiotics III, 521 (1975) et dans Antibiotics of the virginiamycin family, Inhibitors which contain synergistic components, C. Cocito,

Microbiological Reviews, 145-98 (1979) sont également décrites des composantes du groupe B des streptogramines..

Alternativement la préparation des composantes naturelles du groupe B peut être effectuée par fermentation spécifique, comme décrit dans la demande de brevet  
5 FR 2 689 518.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 3) sont préparés comme décrit dans la demande européenne EP772630.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et  
10 Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 4) à 7) sont préparés comme décrit dans la demande européenne EP770132.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb et Rc sont définis comme pour la formule générale (I) en 5) et Rd est alcoylsulfinyle ou alcoylsulfonyle peuvent être préparées par oxydation du produit correspondant pour  
15 lequel Rd est alcoylthio.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2) peuvent être préparés à partir de la pristinamycine IB (Ra = éthyle) ou de la vernamycine Bδ (Ra = méthyle) ou d'un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel Ra, Rb, et Rc  
20 sont défini comme en 3) et Rd est -NHCH<sub>3</sub>, par action d'un dérivé halogéné de formule générale :



dans laquelle R''' est défini comme pour la formule générale (I) en 2) et X est un atome d'iode, de brome ou de chlore, suivie, le cas échéant, de la chloration ou de la  
25 bromation du produit obtenu, lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel Rc est un atome de chlore ou de brome, après être partis de la pristinamycine IB ou de la

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un mélange alcool (méthanol, éthanol par exemple) + solvant chloré, un nitrile (acétonitrile par exemple) dans le diméthylsulfoxyde ou dans N

méthylpyrrolidone, à une température comprise entre 20 et 100°C, éventuellement en présence d'iodure de sodium ou d'un bicarbonate alcalin (sodium ou potassium). De préférence on opère sous azote. Il est entendu que lorsque le radical R''' contient un radical amino, il est préférable de protéger ce radical préalablement à la réaction. La protection et la déprotection s'effectuent selon les méthodes indiquées dans les références citées précédemment.

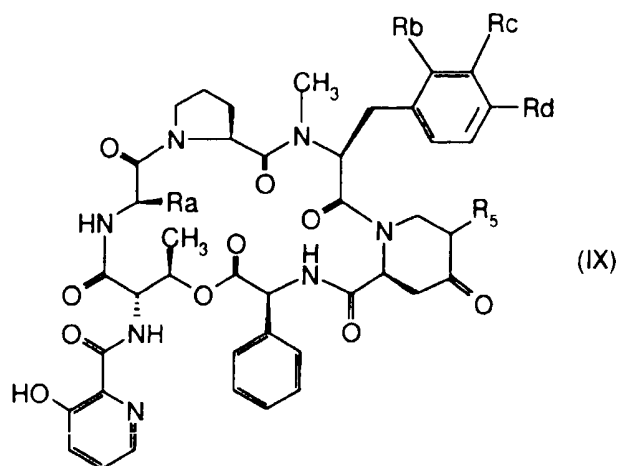
Le cas échéant, l'halogénéation s'effectue avantageusement par un N-halosuccinimide, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple), à une température comprise entre 20 et 80°C.

Selon une autre alternative, les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra et Rb sont définis comme pour la formule générale (I), Rc est un atome d'hydrogène et Rd est un radical cyanométhyl méthyl amino ou alcoyloxy-carbonylméthyl méthyl amino, peuvent être également préparés à partir de la pristinamycine IA (Ra = éthyle) ou de la pristinamycine IC (Ra = méthyle), par action d'un dérivé halogéné de formule générale (VIII) dans laquelle R''' représente cyanométhyle ou alcoyloxy-carbonylméthyle.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 70 et 100°C. De préférence on opère sous azote.

Les dérivés de streptogramines de formule générale (III) pour lesquels Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) ou pour lesquels Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) en 2) à 7) ainsi que les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, sont des produits nouveaux.

L'ensemble de ces produits intermédiaires nouveaux peut être représenté par la



dans laquelle Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) ou Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) en 2) à 7) et R<sub>5</sub> représente un radical méthylényle disubstitué de structure  $\begin{smallmatrix} R_4 \\ | \\ R_2 \end{smallmatrix}$  pour lequel R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, ou bien dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, et R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène.

Il est entendu que les produits de formule générale (IX) entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) ou (IX) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Certains des dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être transformés à l'état de sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels lorsqu'ils existent entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables,

lumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p-toluènesulfonates, iséthionates, naphthylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés)



Les dérivés portant un substituant carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon

5 l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent

10 être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine,

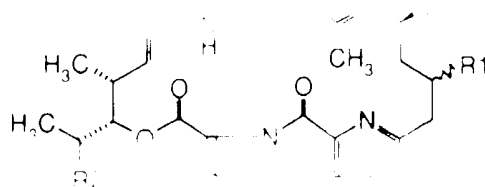
15 dibenzylamine).

Les dérivés de streptogramine selon la présente invention présentent des propriétés antibactériennes et des propriétés synergisantes de l'activité antibactérienne des dérivés de streptogramine du groupe A. Ils sont particulièrement intéressants du fait de leur activité seuls ou associés à des composantes du groupe A des streptogramines

20 et surtout du fait de leur activité à la fois par voie orale et parentérale ce qui ouvre la voie à un traitement relai ambulatoire sans modifier la nature du médicament.

Lorsqu'ils sont associés avec une composante ou un dérivé du groupe A des streptogramines, ces derniers peuvent être notamment choisis selon que l'on désire obtenir une forme administrable par voie orale ou parentérale, parmi les composantes

25 naturelles : pristinamycine IIA, pristinamycine IIB, pristinamycine IIC, pristinamycine IID, pristinamycine IIE, pristinamycine IIF, pristinamycine IIG ou parmi des dérivés d'hémisynthèse tels que décrits dans les brevets ou demandes de brevet US4590004 et EP191662 ou encore parmi les dérivés d'hémisynthèse de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  est un radical  $-NR'R''$  pour lequel  $R'$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et  $R''$  est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou  $-OR'''$ ,  $R'''$  étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou  $-NR_3R_4$ ,  $R_3$  et  $R_4$  pouvant  
 5 représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et la liaison  $---$  représente une liaison simple ou une liaison double, ainsi que leurs sels.

10 Il est entendu que les associations des dérivés selon l'invention et des streptogramines du groupe A entrent également dans le cadre de la présente invention.

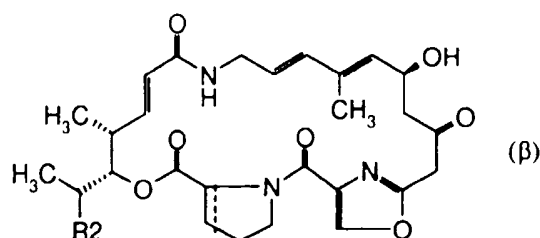
In vitro, associés à la pristinamycine IIB, les produits de formule générale (I), selon l'invention, se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,25 et 16 mg/l sur *Staphylococcus aureus* 209P. In vivo, sur les infections expérimentales de la  
 15 souris à *Staphylococcus aureus* IP 8203, les dérivés de streptogramine de formule générale (I) se sont montrés actifs à des doses comprises entre 15 et 150 mg/kg, par voie orale, associés à la pristinamycine IIB et entre 5 et 150 mg/kg, par voie sous cutanée, associés à la dalfopriline ( $DC_{50}$ ), [associations 30/70].

Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de la  
 20 faible toxicité observée dans le modèle de septicémie à *Staphylococcus aureus* IP 8203 chez la souris. L'ensemble des produits, en association 30/70 avec une composante du groupe A, se sont révélés atoxiques à l'exception de quelques uns d'entre eux pour lesquels une faible mortalité a été observée à la dose maximale administrée de 300 mg/kg par voie orale ou sous cutanée, en 2 administrations à 5  
 25 heures d'intervalle.

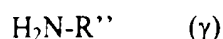
Certains des produits intermédiaires définis par la formule générale (IX) présentent également des propriétés antibactériennes, notamment le sous groupe des dérivés de

associés à la pristinamycine IIB (associations 30/70) à des doses comprises entre 15 et 150 mg/kg.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (II) sont préparés à partir des composantes de la pristinamycine naturelle de formule générale



dans laquelle  $R_2$  est défini comme pour la formule générale ( $\alpha$ ), par action d'une amine de formule générale :



- 5 dans laquelle  $R''$  est défini comme pour la formule générale ( $\alpha$ ), suivie de l'action d'un agent réducteur de l'énamine (ou de l'oxime) intermédiaire obtenue, puis, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale ( $\alpha$ ) pour lequel  $R'$  est un radical méthyle, suivie d'une seconde amination réductrice, par action du formaldéhyde ou d'un dérivé générant le formaldéhyde in situ et de la réduction de
- 10 l'énamine intermédiaire.

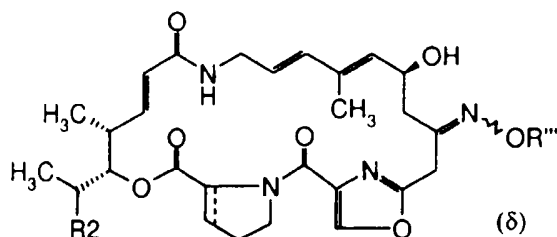
L'action de l'amine s'effectue dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane, chloroforme par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), la pyridine, à une température comprise entre 0 et 30°C, et éventuellement en présence d'un agent de

15 deshydratation comme par exemple le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium ou des tamis moléculaires. De préférence on opère sous atmosphère inerte (argon par exemple). Il est également possible de faire réagir le sel de l'amine.

De préférence, pour préparer des dérivés pour lesquels la liaison  $\equiv$  représente une liaison double, la réaction est effectuée dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'un acide, tel qu'un acide organique (acide acétique par exemple); dans ce cas l'addition d'un agent de deshydratation n'est pas

20 nécessaire.

Lorsque l'on prépare un dérivé de la streptogramine de formule générale ( $\alpha$ ) pour



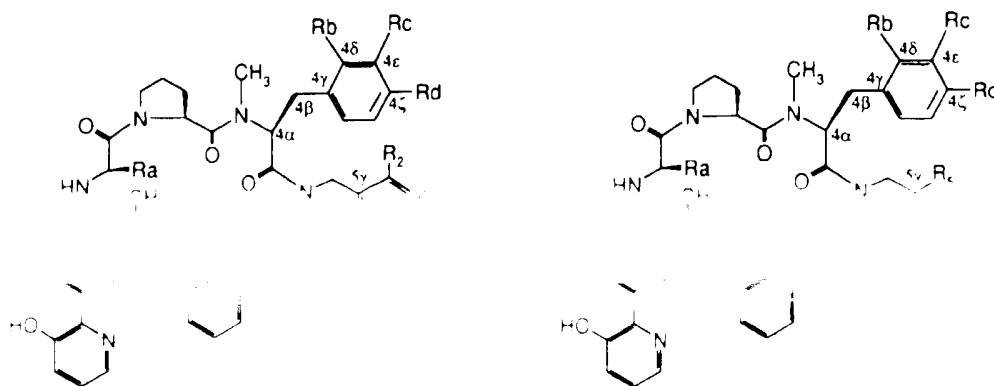
dans laquelle  $R_2$  et  $R'''$  sont définis comme pour la formule générale (α), puis de réduire ce produit en un dérivé de formule générale (α) pour lequel  $R'$  est un atome d'hydrogène, et éventuellement le mettre en oeuvre dans l'opération subséquente d'amination-réductrice.

La réduction s'effectue par action d'un agent réducteur, par exemple un borohydrure alcalin (cyanoborohydrure ou triacétoxyborohydrure de sodium par exemple) en présence d'un acide organique (acide acétique par exemple) dans un solvant organique tel que cité ci-dessus pour la réaction d'amination. Le cas échéant, l'opération subséquente d'amination réductrice, destinée à obtenir l'amine disubstituée, s'effectue dans des conditions analogues.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Dans ce qui suit, les exemples A à AF illustrent la préparation des produits intermédiaires, notamment de produits de formule générale (IX). Les exemples 1 à 33 illustrent les dérivés de streptogramine de formule générale (I) selon l'invention.

Dans les exemples qui suivent, les spectres de RMN ont été étudiés dans le deutérochloroforme, la nomenclature utilisée est celle de J.O. Anteunis et coll., Eur. Biochem., 58, 259 (1975) et notamment :



Les chromatographies sur colonne sont réalisées, sauf exception mentionnée, sous pression atmosphérique en utilisant une silice 0,063-0,02 mm. Dans quelques cas précisés, les purifications sont faites par chromatographie-flash en utilisant une silice de 0,04-0,063 mm, ou par chromatographie liquide haute performance (CLHP) sur silice greffée C<sub>8</sub> ou C<sub>18</sub>.

## PREPARATION DES DERIVES DE FORMULE GENERALE (I)

### Exemple 1

Dans un tricol contenant 20 cm<sup>3</sup> de méthanol, on introduit 2 g de 5δ-méthylène-pristinamycine I<sub>A</sub> et 0,26 g (2,3 mmole) de 3-amino crotonate de méthyle. Le mélange est porté 6 heures au reflux puis on rajoute 0,1 g de 3-amino crotonate de méthyle supplémentaire et le reflux est poursuivi 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,4 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur 30 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner un solide qui est concrété dans 60 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther-éther de pétrole, filtré puis séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient ainsi 0,96 g de 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1γ) ; 1,50 (dd, J = 16,5 et 5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3γ et au CH<sub>2</sub> en 2β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,77 (s, 3H : ArCH<sub>3</sub>) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,94 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; 3,11 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,90 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 3,95 (s, 3H : COOCH<sub>3</sub>) ; 4,61 (dd, J = 7 et 4,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,14 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,40 (d large, J = 5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,46 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre

CH en 4α) ; 5,50 (d large, J = 5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,56 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre CH en 4α) ; 5,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,45 (mt, 2H : l'H<sub>4</sub> et l'H<sub>5</sub>) ; 7,89 (s, 1H : H aromatique en

$\gamma$  de l'N) ; 7,95 (s large, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

### **Exemple 2**

Dans un tricol contenant 200 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on introduit 20,8 g de 5 $\delta$ -méthylène-  
 5 pristinamycine I<sub>A</sub>, 3,94 g de chlorhydrate de 3,3-diaminoacrylate d'éthyle et 3,3 cm<sup>3</sup>  
 de triéthylamine. Le mélange est porté 3 heures au reflux. Après refroidissement, le  
 précipité formé est filtré, repris dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et le pH ajusté à 8 par une  
 solution de bicarbonate de sodium puis le produit est extrait par 2 fois 100 cm<sup>3</sup>  
 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de  
 10 magnésium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour  
 donner 22 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur 500 g de silice  
 [éluant : dichlorométhane/méthanol 97,5/2,5 en volumes] pour donner un solide qui  
 est dissous dans 20 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis précipité par addition de 60 cm<sup>3</sup>  
 d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite  
 15 (90 Pa) on obtient 1,35 g de 3''-éthoxycarbonyl-2''-amino-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ]  
 pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en  
 2 $\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,30 (mt, 3H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  - 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$  et 1H du CH<sub>2</sub> en  
 5 $\beta$ ) ; 1,26 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; 1,35 (t, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,53  
 20 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,61 et 1,70 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 2,00  
 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; de 2,75 à 2,95 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ;  
 2,84 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,90 (dd, J = 13 et 5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; de 3,10 à  
 3,25 (mt, 2H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,20 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ;  
 3,45 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,74 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ;  
 25 4,30 (mt, 2H : COOCH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 4,55 (dd, J = 8 et 5 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,77  
 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,86 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,12 (dd, J = 11 et 5  
 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,28 (2 d, respectivement J = 6 Hz et J = 17 Hz, 1H chacun : CH  
 en 5 $\alpha$  et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,83 (dq, J = 7

et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 $\delta$ ) ; de 7,15 à 7,25 (mt, les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,40 (mt,  
 2H : 1' H<sub>4</sub> et 1' H<sub>5</sub>) ; 7,78 (s, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,89 (d large, J = 4 Hz,  
 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH  
 en 6) ; 11,64 (mt, 1H : OH).

Le chlorhydrate de 3,3-diaminoacrylate d'éthyle peut être préparé selon H. Meyer et coll., Liebigs Ann. Chem., 1895-1908 (1977).

### **Exemple 3**

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 50 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 3 g de 5δ-méthylène pristinamycine I<sub>A</sub> et de 0,65 g de 3-amino crotonate de benzyle et chauffage à reflux 36 heures, on obtient après refroidissement du mélange réactionnel à température ambiante et ajout de 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée un précipité qui est filtré sur verre fritté puis lavé successivement par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 25 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique. Le solide obtenu est dissous à chaud dans 25 cm<sup>3</sup> de méthanol et après refroidissement les cristaux formés sont filtrés, lavés par 10 cm<sup>3</sup> de méthanol, séchés à 40°C (90 Pa) pour donner 1,2 g de 3''-benzyloxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 250°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2γ) ; de 1,10 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1γ) ; 1,50 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 1,67 et 1,75 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 2β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,78 (s, 3H : ArCH<sub>3</sub>) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,95 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; 3,10 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,90 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,62 (dd, J = 8 et 6,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,15 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,37 (s, 2H : COOCH<sub>2</sub>Ar) ; 5,40 (d, J = 5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,45 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 5,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,50 (mt : les 12H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - au 1' H<sub>4</sub> - au 1' H<sub>5</sub> et aux H aromatiques du benzyloxycarbonyl) ; 7,92 (s, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,95

Schéma :

Dans un tricol contenant 50 cm<sup>3</sup> de méthanol, on introduit sous courant d'azote 1,95 g de 3''-benzyloxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE puis 0,6 g d'hydroxyde de palladium à 20% sur charbon et 1 cm<sup>3</sup> de 1,4-cyclohexadiène

Le mélange est chauffé à 60°C pendant 30 minutes puis refroidi à température ambiante. Le catalyseur est filtré sur papier filtre Whatman et le filtrat concentré à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa) de façon à obtenir un volume final de 5 cm<sup>3</sup>. On ajoute alors 100 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique et le précipité formé est filtré, lavé par  
 5 25 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique puis séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,95 g de 3''-carboxy-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide crème fondant à 234°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,32 (d, J = 7  
 10 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; 1,39 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; 1,60 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,71 et 1,80 (2 mts, 1H chacun : CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 2,05 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,67 (s, 3H : ArCH<sub>3</sub>) ; 2,78 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,92 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,05 (d très large, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,25 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub>  
 15 en 3 $\delta$ ) ; 3,57 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 4,01 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 4,60 (mt, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,88 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,94 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,12 (mt, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,40 (mf, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,43 (d, J = 17Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,85  
 20 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; 7,13 (d large, 1H : CONH en 2) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 7H correspondant aux 5H aromatiques en 6 $\alpha$  - au 1' H<sub>4</sub> et au 1' H<sub>5</sub>) ; 7,79 (s large, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,92 (s large, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,34 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,61 (s, 1H : OH).

Le 3-aminocrotonate de benzyle peut être préparé comme décrit par J. Daxoll,  
 25 J. Chem. Soc., 3802-3808 (1953).

#### Exemple 4

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 150 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 20 g de

3-aminocrotonate de benzyle, de 20 g de 2-méthoxy-5-méthylpyridine et de 10 g de 3-aminocrotonate de benzyle, on obtient 13,4 g de 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE.

La purification est effectuée par chromatographies successives sur respectivement 50 g et 200 g de silice (eau dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes), pour donner après séchage à 40°C, sous pression réduite (90 Pa), 13,4 g de 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ]



(4 $\zeta$ -méthylamino) (4 $\zeta$ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 208°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 1,29 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$  et au  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 1,57 (dd,  $J = 16$  et 5,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,67 (s, 3H :  $\text{ArCH}_3$ ) ; 2,76 (s, 6H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,91 (dd,  $J = 13$  et 5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; de 3,10 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,13 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 3,22 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,88 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 3,92 (s, 3H :  $\text{COOCH}_3$ ) ; 4,60 (dd,  $J = 8$  et 5,5 Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,78 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,87 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,12 (dd,  $J = 11$  et 5 Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,38 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en  $5\alpha$ ) ; 5,44 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 5,61 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,87 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,18 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,52 (d large, 1H : CONH en 2) ; 6,79 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; de 7,15 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,42 (mt, 2H : 1'  $\text{H}_4$  et 1'  $\text{H}_5$ ) ; 7,88 (s, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,92 (mt, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 8,39 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

20 **Example 5**

Dans un tricol contenant 100 cm<sup>3</sup> de méthanol, on introduit 3,4 g de 5δ-méthylène pristinamycine 1A, 1 g de bromure de 3,3-diméthyl 2-oxo 1-butyl pyridinium puis 3 g d'acétate d'ammonium. Le mélange est porté 3 heures au reflux puis concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). On ajoute alors 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis le mélange est extrait par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont décantées, rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,6 g d'un solide orangé qui est purifié par deux chromatographies successives sur 40 g de silice (éluant : 100 ml d'acétate d'éthyle / 105 ml d'hexane) pour donner 1,6 g d'un solide blanc. Sous pression réduite (90 Pa) on obtient 0,64 g de 2-tert-butyl-pyridone (100% pristinamycine 1E, sous forme d'un solide crème fondant à 196°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; 1,32 (s, 9H :  $\text{ArC}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 1,60 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 1,66 et 1,75 (2 mts : les 2H correspondant au  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 1,98 (dd,  $J = 16$  et  $5,5$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 2,02 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,86 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 3,01 (dd,  $J = 14$  et  $6,5$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; de 3,10 à 3,40 (mt, 3H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$  - l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,18 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,94 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 4,58 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,81 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,90 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; de 5,35 à 5,50 (mt, 3H : CH en  $4\alpha$  - l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$  et CH en  $5\alpha$ ) ; 5,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,88 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,43 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,75 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; 7,12 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; de 7,25 à 7,45 (mt : les 8H correspondant aux 5H aromatiques en  $6\alpha$  - à l'H aromatique en  $\gamma$  de l'N - au l'H<sub>4</sub> et au l'H<sub>5</sub>) ; 7,87 (mt, 1H : l'H<sub>6</sub>) ; 8,49 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,73 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,70 (s, 1H : OH).

Le bromure de 3,3-diméthyl 2-oxo 1-butyl pyridinium peut être préparé comme décrit par F. Kroencke, Chem. Ber., 69, 921-923 (1936).

## 20 Exemple 6

Dans un tricol contenant 2 litres d'acétone, on introduit 404 g de 5 $\delta$ -méthylène pristinamycine I<sub>A</sub>, 78,8 g de chlorure de 1-acétonyl pyridinium puis 354 g d'acétate d'ammonium. Le mélange est porté 1 heure au reflux puis concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). On ajoute alors 10 litres d'eau distillée puis le mélange est  
25 extrait par 500 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis par 3 litres d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont décantées, rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 205 g d'un solide orangé qui est purifié par chromatographie sur 1 kg de silice (éluant :

methanol. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient 23,3 g d'un produit qui est le 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 253°C

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 1,69 (dd,  $J = 16$  et 6 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ;  
 5 2,06 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,48 (s, 3H :  $\text{ArCH}_3$ ) ; 2,86 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,98 (dd,  $J = 13,5$  et 5,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,15 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,24 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ;  
 10 3,92 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 4,61 (dd,  $J = 8$  et 5,5 Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,81 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,90 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,23 (dd,  $J = 10$  et 5,5 Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,42 (respectivement d et d large,  $J = 17$  Hz et  $J = 5,5$  Hz, 1H chacun : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$  et CH en  $5\alpha$ ) ; 5,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,90 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,36 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,61 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; 6,96 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,34 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,41 (AB limite, 2H : l'  $\text{H}_4$  et l'  $\text{H}_5$ ) ; 7,92 (mt, 1H : l'  $\text{H}_6$ ) ; 8,44 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Le chlorure de 1-acétonylpyridinium peut être préparé selon H. Dreser, Arch. Pharm.,  
 20 232, 183 (1894).

### **Exemple 7**

En opérant comme à l'exemple 6 mais à partir de 50 g de 5 $\delta$ -méthylène  
 pristinamycine  $\text{I}_A$  dans 1 litre d'acétone, de 13,7 g de bromure de 1-(2-oxo-butyl)  
 pyridinium, de 44 g d'acétate d'ammonium et chauffage 1 heure au reflux puis ajout  
 25 de 2,6 g de bromure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium et une heure de reflux  
 supplémentaire on obtient après purification par chromatographie sur 200 g de silice  
 (éluant: dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes), 19,5 g d'un produit qui peut être  
 purifié par cristallisation de la manière suivante. 8 g de ce solide sont dissous à chaud

est recristallisé dans des conditions analogues. Après filtration et séchage à 30 °C sous  
 pression réduite (90 Pa) on obtient 1,7 g de 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ]  
 pristinamycine  $\text{IE}$  sous forme d'un solide blanc fondant à 263°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,89 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 1,22 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 1,28 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; 1,53 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 1,76 (dd,  $J = 16$  et  $5,5$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 2,00 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,72 (q,  $J = 7,5$  Hz, 2H :  $\text{ArCH}_2$  de l'éthyle) ; 2,82 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,94 (dd,  $J = 13,5$  et  $5,5$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; de 3,10 à 3,25 (mt, 3H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$  - l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,18 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,46 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,90 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 4,57 (dd,  $J = 8$  et  $5,5$  Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,75 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,84 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,21 (dd,  $J = 9$  et  $5,5$  Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,38 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 5,39 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en  $5\alpha$ ) ; 5,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,85 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,32 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,53 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; 6,93 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,29 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,33 (mt, 2H : l'  $\text{H}_4$  et l'  $\text{H}_5$ ) ; 7,85 (mt, 1H : l'  $\text{H}_6$ ) ; 8,39 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium peut être préparé par analogie avec l'iodure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium comme décrit par R.P. Soni, J. P. Saxena, J. Indian Chem. Soc., 58, 885-887 (1981).

Dans un tricol contenant 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol on introduit 15 g de 1-bromo-2-butanone et 40 cm<sup>3</sup> de pyridine et le mélange est chauffé 2 heures au reflux. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est repris dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Après filtration, lavage par 2 fois 70 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, le précipité est séché pour donner 22 g d'un solide jaune fondant à 181°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,06 (t,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 2,70 (q,  $J = 7$  Hz, 2H :  $\text{COCH}_2$  de l'éthyle) ; 5,83 (s, 2H :  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ) ; 8,25 (d,  $J = 8$  et  $5$  Hz, 2H : H aromatiques en  $\beta$  de la pyridine) ; 8,60 (d,  $J = 8$  et  $5$  Hz, 2H : H aromatiques en  $\gamma$  de la pyridine) ; 8,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

H aromatiques en  $\alpha$  de la pyridine

### Exemple 8

- En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 9,8 g de 5 $\delta$ -méthylène pristinamycine 1<sub>A</sub> dans 500 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 2,7 g de bromure de 1-cyclopropylcarbonylméthyl pyridinium, de 8,6 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 150 g de silice (éluant: dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes), 1,1 g de produit qui peut être recristallisé dans 11 cm<sup>3</sup> de méthanol bouillant. Après refroidissement les cristaux obtenus sont filtrés puis rincés par 5 cm<sup>3</sup> de méthanol pour donner 0,47 g de 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine 1E sous forme de cristaux blancs fondant à 198°C.
- 10 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : de 0,80 à 1,00 (mt, 4H : les 2 CH<sub>2</sub> du cyclopropyle) ; 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,68 (dd, J = 16 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; 1,96 (mt, 1H : ArCH du cyclopropyle) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,96 (dd, J = 13 et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,10 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 3,10 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,22 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,90 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,23 (dd, J = 10 et 6 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,36 (d large, J = 6,5 Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,38 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; de 6,75 à 6,90 (mt, 3H : H aromatiques en 4 $\delta$  et H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; de 7,20 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,40 (AB limite, 2H : 1' H<sub>4</sub> et 1' H<sub>5</sub>) ; 7,91 (mt, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).
- 20
- 25

Le bromure de 1-cyclopropylcarbonylméthyl pyridinium peut être préparé de la

dans un ballon contenant 40 cm<sup>3</sup> de méthanol on introduit 2,7 g de 1-bromométhylecyclopropylcétone et 5,8 cm<sup>3</sup> de pyridine puis le mélange est chauffé 2 heures à reflux. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est repris dans deux fois 30 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Après filtration, lavage et

l'éther diéthylique, le précipité est séché sous pression réduite (90 Pa) pour donner 3,4 g de bromure de 1-cyclopropylcarbonylméthyl pyridinium sous forme d'un solide crème fondant à 160°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$  d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm) : 1,08 et 1,16 (2 mts, 2H chacun : les 2  $\text{CH}_2$  du cyclopropane) ; 2,34 (mt, 1H : COCH du cyclopropane) ; 6,06 (s, 2H :  $\text{NCH}_2\text{CO}$ ) ; 8,24 (dd,  $J = 8$  et 5 Hz, 2H : H aromatiques en  $\beta$  de la pyridine) ; 8,70 (t,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatique en  $\gamma$  de la pyridine) ; 8,96 (d,  $J = 5$  Hz, 2H : H aromatiques en  $\alpha$  de la pyridine).

La bromométhylcyclopropylcétone peut être préparée selon V.K. Jinaraj et coll., Ind. J. Chem., Sect. B, 22, 841-45 (1983).

### Exemple 9

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 10 g de 5 $\delta$ -méthylène pristinamycine I<sub>A</sub> dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 2,2 g de bromure de 1-cyanométhyl pyridinium, de 8,5 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 70 g de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10 en volumes) un produit qui est repurifié 3 fois par la même méthode en changeant la nature de l'éluant (dichlorométhane/méthanol 95/5, puis dichlorométhane/méthanol 97/3 puis dichlorométhane/méthanol 95/5) pour donner 0,16 g de 2''-amino-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 222°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,90 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 1,28 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; de 1,45 à 1,80 (mt, les 4H correspondant à l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$  - à 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$  et au  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 2,01 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; 2,89 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; de 3,10 à 3,25 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,20 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,45 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,80 (d,  $J = 17$  Hz, 1H :

$J = 10$  et 6 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,27 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,32 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,86 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,30 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique  $\beta$  de l' $\text{N}$ ) ; 6,37 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\alpha$ ) ; 6,84 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2 $\alpha$ ) ;

6,83 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; 7,09 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 7H correspondant aux 5H aromatiques en 6 $\alpha$  - au l' H<sub>4</sub> et au l' H<sub>5</sub>) ; 7,84 (dd,  $J = 4$  et 1,5 Hz, 1H : l' H<sub>6</sub>) ; 8,38 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,55 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,61 (s, 1H : OH).

### 5 Exemple 10

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 30 g de 5 $\delta$ -méthylène pristinamycine I<sub>A</sub> dans 300 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 7,1 g de chlorure de 1-(3-chloro-2-oxo-propyl) pyridinium (à 50 %), de 26 g d'acétate d'ammonium et chauffage 10 minutes au reflux, on obtient après 2 chromatographies successives sur 400 g de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes) 1,4 g d'un produit qui est purifié par CLHP sur silice C<sub>8</sub> 10  $\mu$ m (éluant : eau : acétonitrile : 70/30 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7 par 3 cm<sup>3</sup> d'eau saturée en bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est lavée par 2 fois 60 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 0,4 g d'un solide jaune qui est concrété dans 60 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther diéthylique-éther de pétrole, filtré puis séché sous pression réduite (90 Pa). On obtient ainsi, 0,3 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine I<sub>E</sub> sous forme d'un solide crème fondant à 194°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,30 (d,  $J = 7$  Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 1,63 (dd,  $J = 16$  et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,95 (dd,  $J = 13$  et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,12 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,23 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,93 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub>

en 5 $\alpha$ ) ; 4,05 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 5,40 (d large,  $J = 6$  Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,46 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\alpha$ ) ; 5,60 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,87 (q large,  $J = 7$  Hz : 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,36 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,55 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 8,56 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; 7,27

(d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,38 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,42 (mt, 2H : 1' H<sub>4</sub> et 1' H<sub>5</sub>) ; 7,89 (mt, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,40 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,68 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

- 5 Le chlorure de 1-(3-chloro-2-oxo-propyl) pyridinium peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol contenant 800 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique on introduit 66,9 g de chlorure de 1,3-dichloroacétone. On ajoute goutte à goutte 28 cm<sup>3</sup> de pyridine et on laisse sous agitation la nuit. Le précipité obtenu est filtré, lavé par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, puis séché à 40°C sous 90 Pa pour donner 29,2 g de chlorure de 1-(3-chloro-2-oxo-propyl) pyridinium, sous forme de solide crème fondant à 92°C et utilisé tel quel.

### **Exemple 11**

En opérant comme à l'exemple 6, mais en partant de 36,5 g de 5 $\delta$ -méthylène  
15 pristinamycine I<sub>A</sub> dans 350 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 9,6 g de chlorure de 1-(3-acétoxy-2-oxo-propyl) pyridinium, de 32,2 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient un solide qui est chromatographié sur 350 g de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol 100/0 puis 99/1 puis 98/2 puis 96/4 en volumes) pour donner 1,3 g d'un solide jaune. Celui-ci est purifié par CLHP sur silice Cg  
20 10  $\mu$ m (éluant : eau/acétonitrile 70/30 en volumes, contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C, sous pression réduite (2,7 kPa) et le pH de la phase aqueuse ajustée à 7 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 200 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de  
25 magnésium, filtrées et concentrées, à 40°C, sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 0,5 g de 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; 1,50 (dd,  $J = 16$  et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à 1H du CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$  et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,82 (s, 6H : 3' N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,93 (dd,  $J = 12$  et 5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,11 (dd,  $J = 6$  Hz,



### Example 12

aromatiques en para du phényl) ; aux H aromatiques en meta du phényl (a, 7, 1H et a, 1' H<sub>8</sub>) ; 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,00 (mt, 3H : 1' H<sub>6</sub> et H aromatiques en ortho du phényl) ; 8,45 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H : CONH en 2) ; 11,56 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-phénacyl pyridinium peut être préparé selon F. Kroencke and H. Timmler, Chem. Ber., 69, 614 (1936).

### Exemple 13

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 29,6 g de 5δ-méthylène  
 5 pristinamycine I<sub>A</sub> dans 200 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 10,9 g de bromure de 1-(4-nitrophénacyl) pyridinium et de 26 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 500 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] un solide qui est repris dans  
 10 60 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther-éther de pétrole. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa) on obtient 16 g de 2''-(4-nitrophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide orange fondant à 345°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1γ) ; de 1,55 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH<sub>2</sub> en  
 15 3γ - à 1H du CH<sub>2</sub> en 5β et au CH<sub>2</sub> en 2β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,68 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,96 (dd, J = 13 et 5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β - l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,61 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,99 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,64 (dd, J = 7 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en  
 20 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,17 (dd, J = 11,5 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,44 (d large, J = 5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,53 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,32 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; de 7,45 à 7,55 (mt, 2H : l' H<sub>4</sub> et l' H<sub>5</sub>) ; 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 7,90 (d large, J = 4 Hz, 1H : l' H<sub>6</sub>) ; 8,20 et 8,31 (2 d, J = 8,5 Hz, 2H chacun : respectivement les H aromatiques en méta du NO<sub>2</sub> et les H aromatiques en ortho du NO<sub>2</sub>) ; 8,42 (d,

Dans un tricol contenant 90 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, on introduit 9,1 g de 2''-(4-nitrophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE puis 50 g de fer en poudre et 10 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré et on porte au reflux 30 minutes. L'insoluble

est éliminé par filtration, lavé par 60 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis le filtrat est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris dans 300 cm<sup>3</sup> d'eau, le pH amené à 8 par addition de bicarbonate de sodium et la phase aqueuse extraite par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration à sec sous pression réduite on obtient 11,5 g d'un solide marron qui est purifié par chromatographie sur 120 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes]. Le solide obtenu est concrété dans 60 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther-éther de pétrole, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 1,5 g de 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE d'un solide jaune fondant à 226°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3γ - à 1H du CH<sub>2</sub> en 5β et au CH<sub>2</sub> en 2β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,73 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,96 (dd, J = 13 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β - l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,24 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,80 (mf, 2H : NH<sub>2</sub>) ; 3,97 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,63 (mt, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,21 (dd, J = 10 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (mt, 1H : CH en 5α) ; 5,45 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 5,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (mt, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,74 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du NH<sub>2</sub>) ; 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,50 (mt : les 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - au 1' H<sub>4</sub> - au 1' H<sub>5</sub> - à l'H aromatique en γ de l'N et à l'H aromatique en β de l'N) ; 7,82 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du NH<sub>2</sub>) ; 7,98 (mf, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,44 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

#### **Exemple 14**

On dissout 10 g de 2''-(diéthylaminophenacyl) pyridinium et de 9 g d'acetate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 150 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] un solide qui est repris dans 60 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther-éther de pétrole. Après filtration et séchage à 40°C

sous pression réduite (90 Pa) on obtient 2,4 g de 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,93 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 1,22 (t,  $J = 7$  Hz, 6H : les 2  $\text{CH}_3$  du diéthylamino) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$  et au  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 2,75 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,98 (dd,  $J = 13$  et 5,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$  - l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,24 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,42 (mt, 4H : les 2  $\text{NCH}_2$  du diéthylamino) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,97 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 4,62 (dd,  $J = 8$  et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,90 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,24 (dd,  $J = 10$  et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,43 (2 d, respectivement  $J = 6$  Hz et  $J = 17$  Hz, 2H : CH en 5 $\alpha$  et l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,89 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,34 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,60 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,72 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en ortho du diéthylamino) ; 6,87 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6 $\alpha$  et à l'H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; de 7,40 à 7,50 (mt, 3H : 1'  $\text{H}_4$  - 1'  $\text{H}_5$  et H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; 7,85 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en méta du diéthylamino) ; 7,98 (mt, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 8,44 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-(4-diéthylaminophénacyl) pyridinium peut être préparé de la manière suivante :

25 Dans un tricol contenant 200 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane on introduit 10 g de bromure de 4-diéthylaminophénacyle puis on ajoute goutte à goutte 15 cm<sup>3</sup> de pyridine. L'agitation est poursuivie 90 heures puis le précipité formé est filtré puis lavé par 60 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Après séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}-d_6$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,18 (t,  $J = 7$  Hz, 6H : les 2  $\text{CH}_3$  du diéthylamino) ; 3,50 (q,  $J = 7$  Hz, 4H : les 2  $\text{NCH}_2$  du diéthylamino) ; 6,39 (s, 2H :  $\text{NCH}_2\text{COAr}$ ) ; 6,84 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en ortho du

diéthylamino) ; 7,88 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en méta du diéthylamino) ; 8,28 (dd,  $J = 8$  et 5 Hz, 2H : H aromatiques en  $\beta$  de la pyridine) ; 8,74 (t,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatique en  $\gamma$  de la pyridine) ; 9,02 (d,  $J = 5$  Hz, 2H : H aromatiques en  $\alpha$  de la pyridine).

### 5 **Exemple 15**

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 5 g de 5 $\delta$ -méthylène pristinamycine I<sub>A</sub> dans 75 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 2,05 g de bromhydrate de bromure de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium et de 4,3 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient un solide qui est purifié par CLHP préparative sur 400 g de silice Kromasil<sup>®</sup> C<sub>8</sub> 10  $\mu$ m [éluant : eau/acétonitrile 70/30 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Après concentration des fractions pour éliminer l'acétonitrile, la phase aqueuse est neutralisée à pH 7-8 par une solution de bicarbonate de sodium à 10 %. Le précipité obtenu lors de la neutralisation est filtré, repris par 25 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sec puis la phase organique séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un solide qui est repris dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa) on obtient 0,94 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide beige 1,38 g fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,93(t,  $J = 7,5$  Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,32 (d,  $J = 7$  Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 1,66 (dd,  $J = 16$  et 5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,65 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,96 (dd,  $J = 13$  et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$  - l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,26 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 4,00 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 4,64 (dd,  $J = 8$  et 6,5 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,91 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,19 (dd,  $J = 12$  et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,44 (d large,  $J = 5$  Hz, 1H :

H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,58 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2 $\epsilon$ ) ; 6,88 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6 $\alpha$  et au H $\epsilon$  de la pyridine) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N - 1' H et 2' H) ; 7,78 (t dedouble,  $J = 8$  et 1,5 Hz, 2H : H de la pyridine) ; 8,02 (d large

$J = 4$  Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,23 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; 8,42 (mt, 2H : H<sub>3</sub> de la pyridine et CONH en 1) ; 8,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,68 (s large, 1H : H<sub>6</sub> de la pyridine) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Le bromhydrate de bromure de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être  
5 préparé par analogie avec F. Kröhnke et coll., Synthesis, 1-24 (1976) :

Dans un tricol contenant 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne on introduit 5 g de bromhydrate de 2-bromoacétylpyridine et 7 cm<sup>3</sup> de pyridine. L'agitation est laissée 2 jours à température ambiante puis le précipité formé est filtré, lavé par 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, puis séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 6,9 g  
10 de bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium sous forme d'un solide beige utilisé tel quel.

Le bromhydrate de 2-bromoacétylpyridine peut être préparé comme décrit par J.L. Garcia Ruano et coll., Tetrahedron, 43, 4407-4416 (1987).

### **Exemple 16**

15 Dans un tricol contenant 75 cm<sup>3</sup> de méthanol on introduit 5 g de 5 $\delta$ -méthylène pristinamycine I<sub>A</sub>, 2,1 g de bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(3-pyridyl)éthyl] pyridinium et 4,4 d'acétate d'ammonium. Après 1 heure de reflux le mélange réactionnel est concentré de moitié puis jeté sur 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le précipité orange apparu est filtré pour donner 3,5 g d'un solide qui est purifié par chromatographie sur 50 g de  
20 silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3]. Après concentration des fractions on obtient 1 g d'un solide jaune qui est cristallisé dans 30 cm<sup>3</sup> de méthanol. On obtient après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), 0,4 g de 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 265°C.

25 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$

30 CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,68 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,95 (dd,  $J = 15$  et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$  - l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,26 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,98 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\alpha$ ) ; 4,61 (dd,  $J = 8$  et 6 Hz, 1H : 1H en 3 $\alpha$ ) ; 4,80 (mt,

1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,17 (dd, J = 12 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,43 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,49 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,30 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6 $\alpha$  - au H<sub>5</sub> de la pyridine) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N - 1' H<sub>5</sub> et 1' H<sub>4</sub>) ; 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; 8,00 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,31 (dt, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H<sub>4</sub> de la pyridine) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (dd, J = 5 et 1,5 Hz, 1H : H<sub>6</sub> de la pyridine) ; 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 9,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H<sub>2</sub> de la pyridine) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(3-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être préparé selon F. Kröhnke, *Synthesis*, 1-24 (1976).

### **Exemple 17**

15 Dans un tricol contenant 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on introduit 2 g de 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE 0,17 cm<sup>3</sup> d'éthylèneglycol, 2,2 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 0,44 g de périodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante puis lavé par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'eau et 20 10 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 0,5N et agité 5 minutes. L'insoluble est éliminé par filtration et la phase aqueuse extraite par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ajustée à pH 8 environ avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis extraite par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases 25 chlorométhyléniques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 1,7 g de meringue beige qui est purifiée par chromatographie sur 50 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes]. On obtient ainsi après séchage à 40°C sous 90 Pa, 0,4 g de

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre

H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 1,81 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,72 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2H : ArCH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 2,97 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$  - l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,22 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,67 (mf, 1H : ArNH) ; 3,93 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,26 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,42 (respectivement d large et d, J = 5,5 Hz et J = 17 Hz, 1H chacun : CH en 5 $\alpha$  et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,24 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,40 (AB limite, 2H : l' H<sub>4</sub> et l' H<sub>5</sub>) ; 7,92 (mt, 1H : l' H<sub>6</sub>) ; 8,47 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

### Exemple 18

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 10 g de 5 $\delta$ -méthylène pristinamycine I<sub>B</sub> dans 150 cm<sup>3</sup> de méthanol, de 4,1 g de bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium et 8,7 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient 7,5 g d'un solide qui est purifié par CLHP préparative sur 400 g de silice Kromasil<sup>®</sup> C<sub>8</sub> 10  $\mu$ m [éluant : eau-acétonitrile 70-30 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Après concentration des fractions pour éliminer l'acétonitrile, la phase aqueuse est neutralisée à pH 7-8 par une solution de bicarbonate de sodium à 10 %. Le précipité obtenu lors de la neutralisation est filtré, repris par 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane sec puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un solide qui est repris dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 1,12 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ]

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 1,60 à 1,85 (mt, 2H : les 2H correspondant au CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 1,81 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,72 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2H : ArCH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 2,97 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$  - l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,22 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,67 (mf, 1H : ArNH) ; 3,93 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,26 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,42 (respectivement d large et d, J = 5,5 Hz et J = 17 Hz, 1H chacun : CH en 5 $\alpha$  et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,24 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,40 (AB limite, 2H : l' H<sub>4</sub> et l' H<sub>5</sub>) ; 7,92 (mt, 1H : l' H<sub>6</sub>) ; 8,47 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).



CH<sub>2</sub> en 2β) ; 1,70 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,53 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 2,94 (dd, J = 13 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,29 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,99 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,62 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,16 (dd, J = 10,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,43 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 5,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,15 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,81 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6α et au H<sub>5</sub> de la pyridine) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en γ de l'N - 1' H<sub>5</sub> et 1' H<sub>4</sub>) ; 7,78 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H<sub>4</sub> de la pyridine) ; 8,01 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,20 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,38 (d, J = 8 Hz, 1H : H<sub>3</sub> de la pyridine) ; 8,46 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,70 (d large, J = 4 Hz, 1H : H<sub>6</sub> de la pyridine) ; 11,68 (s, 1H : OH).

Le bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être préparé selon Kröhnke et coll., *Synthesis*, 1-24 (1976).

## 20 **Exemple 19**

Dans un tricol contenant 60 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on introduit 15 g de 2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE, 1,25 cm<sup>3</sup> d'éthylèneglycol, 16,4 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 3,33 g de periodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est agité 10 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est décantée puis concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 200 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 0,5 N puis lavé par 5 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, ajustée à pH 7-8 par 200 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de

pour donner 32 g d'un solide qui est chromatographie sur 1 kg de silice [eluant : gradient dichlorométhane/méthanol 99/1 à 97,5/2,5]. Après concentration à sec des fractions puis cristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient après séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa) 4,7 g de 2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4).

méthylamino) (4 $\zeta$ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme de cristaux blancs fondant à 244°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 1,73 (dd,  $J = 16$  et 6,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 2,49 (s, 3H :  $\text{ArCH}_3$ ) ; 2,69 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,95 (dd,  $J = 13,5$  et 5,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,16 (d,  $J = 16$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 3,22 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,68 (mf, 1H :  $\text{ArNH}$ ) ; 3,91 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 4,60 (dd,  $J = 8$  et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,88 (dd,  $J = 10$  et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,21 (dd,  $J = 10$  et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,40 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,41 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,88 (dq,  $J = 7$  et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,23 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,58 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,81 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; 6,96 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,33 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 7,40 (AB limite, 2H : l'  $\text{H}_4$  et l'  $\text{H}_5$ ) ; 7,91 (mt, 1H : l'  $\text{H}_6$ ) ; 8,44 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

### **Exemple 20**

Dans un tricol contenant 30 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, on ajoute successivement 1,7 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE et 0,6 cm<sup>3</sup> de morpholine puis on porte le mélange au reflux. Après 18 heures, on ajoute 0,3 cm<sup>3</sup> de morpholine supplémentaire et 0,3 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis on poursuit le reflux 6 heures. Le mélange réactionnel est alors concentré à sec sous pression réduite à 40°C sous 2,7 kPa. Le résidu obtenu est repris par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis la phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont

en gradient dichlorométhane méthanol de 98/2 à 97/3 en volumes, pour donner 0,5 g d'un solide qui est concrété en mélange avec 0,26 g du même produit provenant d'un autre essai, dans 60 cm<sup>3</sup> d'un mélange éther-éther de pétrole (20/80 en volumes). Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 0,3 g de

2''-(N-morpholinométhyl)-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 189°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 1,29 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$  et à 1H du  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 1,87 (dd,  $J = 16$  et 6 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 2,50 (mt, 4H : les 2  $\text{NCH}_2$  de la morpholine) ; 2,87 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,98 (dd,  $J = 13,5$  et 6 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; de 3,10 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$  - l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,22 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,59 (s, 2H :  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ) ; 3,74 (mt, 4H : les 2  $\text{OCH}_2$  de la morpholine) ; 3,94 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 4,60 (dd,  $J = 8$  et 5 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,88 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,29 (dd,  $J = 9$  et 6 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,43 (mt, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,45 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,90 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,36 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,58 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6 $\alpha$  - à l'H aromatique en  $\beta$  de l'N - à l'H aromatique en  $\gamma$  de l'N - au 1'  $\text{H}_5$  et au 1'  $\text{H}_4$ ) ; 7,84 (d large,  $J = 4$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 8,43 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Le 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE peut être obtenu comme décrit à l'exemple 10.

### **Exemple 21**

25 En opérant comme à l'exemple 20 mais à partir de 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, de 3,2 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE et de 1,1 cm<sup>3</sup> de N-méthylpipérazine, on obtient après 2 heures de reflux 2,3 g d'un solide qui est

de 2''-(N-méthylpipérazinyl)-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine II.

Le produit est obtenu sous la forme d'un solide blanc.

2''-(N-méthylpipérazinyl)-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine II sous forme d'un solide blanc fondant à 221°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,93 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 1,29 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$  et à 1H du  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 1,87 (dd,  $J = 16$  et 6 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 2,50 (mt, 4H : les 2  $\text{NCH}_2$  de la morpholine) ; 2,87 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,98 (dd,  $J = 13,5$  et 6 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; de 3,10 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$  - l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,22 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,59 (s, 2H :  $\text{ArCH}_2\text{N}$ ) ; 3,74 (mt, 4H : les 2  $\text{OCH}_2$  de la morpholine) ; 3,94 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 4,60 (dd,  $J = 8$  et 5 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,88 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,29 (dd,  $J = 9$  et 6 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,43 (mt, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,45 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,90 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,36 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,58 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6 $\alpha$  - à l'H aromatique en  $\beta$  de l'N - à l'H aromatique en  $\gamma$  de l'N - au 1'  $\text{H}_5$  et au 1'  $\text{H}_4$ ) ; 7,84 (d large,  $J = 4$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 8,43 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3γ - au CH<sub>2</sub> en 2β et à 1H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,32 (s, 3H : NCH<sub>3</sub> de la pipérazine) ; de 2,40 à 2,70 (mt, 8H : les 4 NCH<sub>2</sub> de la pipérazine) ; 2,90 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,99 (dd, J = 13,5 et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β - l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,62 (s, 2H : ArCH<sub>2</sub>N) ; 3,95 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,28 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,51 (mt, 1H : CH en 5α) ; 5,55 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,37 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 9H correspondant aux 5 H aromatiques en 6α - à l'H aromatique en β de l'N - à l'H aromatique en g de l'N - au 1' H<sub>5</sub> et au 1' H<sub>4</sub>) ; 7,87 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (mf, 1H : OH).

### **Exemple 22**

Dans un tricol contenant 30 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on introduit 4,6 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine 1A, 1,1 g d'hydrogénosulfate de O-méthylisourée et 1,75 g de bicarbonate de sodium. Le mélange est chauffé à 65°C pendant 18 heures. Après refroidissement on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et le produit est extrait par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 200 cm<sup>3</sup> de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,05 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur 90 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes] pour donner 1,2 g d'un solide. Le solide obtenu est purifié par CLHP sur 450 g de silice C<sub>8</sub> 10 μm (éluant : tampon phosphate pH 2,9 / acétonitrile : 60 / 40 en volumes). Les fractions sont rassemblées, le solvant est éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse est évaporée à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est trituré dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C (90 min) on obtient 0,40 g de 2'-méthoxy pyrimido [4,5-f] 5δ pristinamycine 1F sous forme d'un solide blanc fondant à 195-198 °C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 3H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  - 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,85 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,91 (dd,  $J = 12$  et 4,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 2,93 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,21 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,25 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,76 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 3,95 (s, 3H :  $\text{ArOCH}_3$ ) ; 4,61 (dd,  $J = 8$  et 5,5 Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,80 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,88 (dd,  $J = 10$  et 1,5 Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,07 (dd,  $J = 12$  et 4,5 Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,33 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en  $5\alpha$ ) ; 5,41 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 5,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,88 (q dédoublé,  $J = 7$  et 1,5 Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,33 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,51 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,44 (dd,  $J = 8,5$  et 1,5 Hz, 1H : l'  $\text{H}_4$ ) ; 7,49 (dd,  $J = 8,5$  et 4 Hz, 1H : l'  $\text{H}_5$ ) ; 7,94 (dd,  $J = 4$  et 1,5 Hz, 1H : l'  $\text{H}_6$ ) ; 8,16 (s, 1H :  $\text{CH}=\text{N}$ ) ; 8,37 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

### Exemple 23

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 12 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, de 2,76 g, de 5 $\delta$ -diméthylaminométhylène pristinamycine  $\text{I}_A$ , de 0,54 g sulfate de S-méthylisothiourée et de 0,35 g de bicarbonate de sodium et après 4 heures à 65°C, on obtient après refroidissement, ajout de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase organique par 3 fois 80 cm<sup>3</sup> d'eau, décantation de la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 2,5 g d'un solide jaune. Celui-ci est chromatographié sur 200 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner 1,9 g d'un solide qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice  $\text{C}_8$  10  $\mu\text{m}$  [éluant eau-acétonitrile 35-65 en volumes contenant 0,1 % d'acide

bicarbonate de sodium. Le précipité blanc forme est filtré, lavé par 2 fois 5 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique et séché à 40°C sous 90 Pa pour donner 0,7 g de 2''-méthylthio-pyrimido [4,5- $\delta\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine  $\text{IF}$  sous forme d'un solide crème fondant à 197 °C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 3H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  - 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 1,67 et 1,76 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,52 (s, 3H :  $\text{ArSCH}_3$ ) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$  et l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 2,88 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$  et l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,26 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,77 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 4,61 (dd,  $J = 8$  et  $5,5$  Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,80 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,89 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,06 (dd,  $J = 12$  et  $4,5$  Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,32 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en  $5\alpha$ ) ; 5,41 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 5,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,88 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,35 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,52 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,47 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_4$ ) ; 7,52 (dd,  $J = 8,5$  et  $4$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_5$ ) ; 7,96 (d large,  $J = 4$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 8,18 (s, 1H :  $\text{CH}=\text{N}$ ) ; 8,38 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

#### **Exemple 24**

Dans un tricol contenant 130 cm<sup>3</sup> de méthanol, on introduit 16,2 g de 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE à 95 % de pureté puis on ajoute à 4°C, 551 cm<sup>3</sup> d'acide sulfurique 0,5N puis en 6 minutes 19,94 g d'Oxone®. Le mélange est agité 2 heures à 4°C puis 18 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est refroidi à 4°C, dilué par 150 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis le pH ajusté à 3 par une solution de soude diluée. La phase aqueuse est décantée puis lavée par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées et concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) de façon à obtenir un volume final de 200 cm<sup>3</sup>. A la solution chlorométhylénique obtenue placée dans un tricol on ajoute 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et sous forte agitation 3 cm<sup>3</sup> d'une solution à 50 % (p/v) de bisulfite de

décantation. La phase aqueuse est lavée par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 15,3 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane-méthanol

95/5 en volumes]. On obtient ainsi 10,2 g de produit sous forme d'un solide jaune qui peut être utilisé tel quel.

Un échantillon analytique peut être obtenu par purification par chromatographie flash [éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes] de 0,6 g de produit. Après concentration des fractions à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), trituration dans 5 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, filtration et séchage à 50°C (90 Pa), on obtient 0,35 g de 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 214°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2γ) ; de 1,25 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3β - 1H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1γ) ; 1,44 (dd, J = 17 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; de 1,55 à 1,85 (mt : les 3H correspondant au CH<sub>2</sub> en 2β et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; 3,11 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; 3,20 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,27 (s, 6H : NCH<sub>3</sub> et ArSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,87 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,91 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,11 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,54 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,49 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : l' H<sub>4</sub>) ; 7,54 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : l' H<sub>5</sub>) ; 7,98 (d large, J = 4 Hz, 1H : l' H<sub>6</sub>) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,53 (s, 1H : CH=N) ; 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

### **Exemple 25**

Dans un tricol contenant 25 cm<sup>3</sup> de dioxanne et 2 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-

pristinamycine IE, on ajoute 10 g de 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE. Après concentration à sec du mélange réactionnel à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu obtenu est chromatographié sur 150 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes] pour donner 0,46 g d'un solide crème qui est recristallisé dans 10 cm<sup>3</sup> de méthanol. Les cristaux sont

filtrés, rincés par un minimum de méthanol puis séchés à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,32 g de 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme de cristaux blancs fondant à 255°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 3H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$  - 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 1,29 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; 1,56 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 1,93 (mt, 4H : les 2  $\text{CH}_2$  de la pyrrolidine) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 2,86 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,88 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 2,94 (dd,  $J = 12$  et 4,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,23 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; de 3,45 à 3,60 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,53 (mt, 4H : les 2  $\text{NCH}_2$  de la pyrrolidine) ; 3,74 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 4,61 (dd,  $J = 8$  et 7 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,78 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,86 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,11 (dd,  $J = 12$  et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,29 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,31 (mt, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,62 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,87 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,38 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,55 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,43 (AB limite, 2H : 1'  $\text{H}_4$  et 1'  $\text{H}_5$ ) ; 7,91 (mt, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 7,99 (s, 1H :  $\text{CH}=\text{N}$ ) ; 8,39 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,62 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE peut-être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol contenant 800 cm<sup>3</sup> de méthanol et 24,6 g de 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE on ajoute 1 litre d'acide sulfurique 1N. Le mélange est refroidi à 0°C puis 28,4 g d'Oxone® sont ajoutés. L'agitation est maintenue 18 heures à température ambiante puis le mélange est neutralisé par addition lente de bicarbonate de sodium de façon à obtenir un pH de 8 puis extrait par 3 fois 1 litre de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur

anhydride de sodium, lavées avec de l'eau, séchées sur sulfate de sodium anhydre, évaporées à sec à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions le produit est

trituré dans 100 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient ainsi 21,7 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme de cristaux blancs fondant à 255°C.



5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] (4 $\zeta$ -diméthylamino N-oxyde) (4 $\zeta$ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 247°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; 0,99 (dd,  $J = 17$  et 5,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 1,14 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 1,44 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 1,32 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; de 1,55 à 1,75 (mt, 3H :  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$  et l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 2,28 (s, 3H :  $\text{ArCH}_3$ ) ; 3,10 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; 3,17 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 3,24 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,27 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; 3,47 et 3,58 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,58 et 3,73 (2 s, 3H chacun :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 3,81 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 4,55 (mt, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,58 et 4,79 (2 d,  $J = 14$  Hz, 1H chacun :  $\text{O}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,84 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,92 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,31 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,36 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,60 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,88 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,83 (d,  $J = 9$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 7,08 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en ortho du  $\text{CH}_3$ ) ; 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en méta du  $\text{CH}_3$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,47 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 1H : 1' H $_4$ ) ; 7,62 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,72 (dd,  $J = 8,5$  et 4,5 Hz, 1H : 1' H $_5$ ) ; 7,85 (mt, 1H : 1' H $_6$ ) ; 8,41 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,55 (s, 1H : CH=N) ; 8,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (mf étalé, 1H : OH).

Dans un tricol contenant 50 cm $^3$  d'acide acétique glacial, on introduit 4,8 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] (4 $\zeta$ -diméthylamino N-oxyde) (4 $\zeta$ -désdiméthylamino) pristinamycine IE et 0,4 g de fer en poudre. Le mélange est chauffé 2 minutes à 60°C, refroidi, neutralisé par addition d'une solution de bicarbonate de sodium à 10 % puis extrait par 100 cm $^3$  de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4,35 g d'un solide marron qui est recristallisé dans 50 cm $^3$  d'isopropanol chaud. Après filtration sous pression réduite (90 kPa) on obtient 2,00 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide beige fondant à 188°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; 1,55 à 1,75 (mt, 3H :  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$  et l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 2,28 (s, 3H :  $\text{ArCH}_3$ ) ; 3,10 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; 3,17 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 3,24 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,27 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; 3,47 et 3,58 (2 mts, 1H chacun :  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,58 et 3,73 (2 s, 3H chacun :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 3,81 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 4,55 (mt, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,58 et 4,79 (2 d,  $J = 14$  Hz, 1H chacun :  $\text{O}_2\text{SCH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,84 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,92 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,31 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,36 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,60 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,88 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,83 (d,  $J = 9$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 7,08 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en ortho du  $\text{CH}_3$ ) ; 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en méta du  $\text{CH}_3$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,47 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 1H : 1' H $_4$ ) ; 7,62 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,72 (dd,  $J = 8,5$  et 4,5 Hz, 1H : 1' H $_5$ ) ; 7,85 (mt, 1H : 1' H $_6$ ) ; 8,41 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,55 (s, 1H : CH=N) ; 8,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (mf étalé, 1H : OH).

Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; 1,45 (dd, J = 17 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 1,55 à 1,75 (mt : les 2H correspondant à 1H du CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$  et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,74 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,30 (s, 3H : ArCH<sub>3</sub>) ; 2,81 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,01 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; 3,19 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,26 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 4,50 et 4,74 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : O<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>Ar) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,08 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,40 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,54 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,53 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH<sub>3</sub>) ; de 7,10 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,20 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH<sub>3</sub>) ; 7,48 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H<sub>4</sub>) ; 7,53 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H<sub>5</sub>) ; 7,96 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,50 (s, 1H : CH=N) ; 8,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol contenant 35 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on introduit 4,3 g de 5 $\delta$ -diméthylaminométhylène pristinamycine I<sub>A</sub>, 1 g de chlorhydrate de (4-méthylbenzyl) isothiourée puis on ajoute goutte à goutte 1,8 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropylamine. Le mélange est chauffé 3 heures à 60°C, refroidi puis dilué par 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le précipité formé est filtré pour donner 1 g de produit qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice C<sub>8</sub> 10  $\mu$ m [éluant eau-acétonitrile 50/50 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 3 fois 80 cm<sup>3</sup> de

magnésium anhydre, concentrées à 100 Pa, séchées à 100°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 1,09 g de 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'un solide crème fondant à 222°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 3H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  - 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,32 (s, 3H :  $\text{ArCH}_3$ ) ; 2,86 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,91 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 2,94 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,21 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,25 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,76 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 4,27 et 4,39 (2 d,  $J = 13,5$  Hz, 1H chacun :  $\text{ArSCH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,61 (dd,  $J = 7,5$  et 5,5 Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,79 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,88 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,07 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,32 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en  $5\alpha$ ) ; 5,39 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 5,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,87 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,33 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,53 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en ortho du  $\text{CH}_3$ ) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,32 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en méta du  $\text{CH}_3$ ) ; 7,44 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_4$ ) ; 7,48 (dd,  $J = 8, 5$  et 4 Hz, 1H : 1'  $\text{H}_5$ ) ; 7,93 (d large,  $J = 4$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 8,19 (s, 1H :  $\text{CH}=\text{N}$ ) ; 8,38 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

## 20 Exemple 26

En opérant comme à l'exemple 25, mais à partir de 40  $\text{cm}^3$  de dioxanne, de 2 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE, de 1,02  $\text{cm}^3$  d'azétidine et après 45 minutes de chauffage à 60°C, on obtient après refroidissement un précipité qui est filtré, lavé par 10  $\text{cm}^3$  d'éther de diisopropyle puis recristallisé dans 15  $\text{cm}^3$  de méthanol pour donner après filtration, séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), 1,05 g de 2''-(1-azétidinyl)-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE sous forme d'une poudre blanche fondant à 243°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 3H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  - 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,32 (s, 3H :  $\text{ArCH}_3$ ) ; 2,86 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,91 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 2,94 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,21 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,25 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,76 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 4,27 et 4,39 (2 d,  $J = 13,5$  Hz, 1H chacun :  $\text{ArSCH}_2\text{Ar}$ ) ; 4,61 (dd,  $J = 7,5$  et 5,5 Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,79 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,88 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,07 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,32 (d large,  $J = 5,5$  Hz, 1H : CH en  $5\alpha$ ) ; 5,39 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 5,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,87 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,33 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,53 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; 7,11 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en ortho du  $\text{CH}_3$ ) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,32 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en méta du  $\text{CH}_3$ ) ; 7,44 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_4$ ) ; 7,48 (dd,  $J = 8, 5$  et 4 Hz, 1H : 1'  $\text{H}_5$ ) ; 7,93 (d large,  $J = 4$  Hz, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 8,19 (s, 1H :  $\text{CH}=\text{N}$ ) ; 8,38 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

NCH<sub>3</sub>) ; 3,48 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,72 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,09 (mt, 4H : les 2 NCH<sub>2</sub> de l'azétidine) ; 4,59 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,78 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,12 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,29 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ;  
 5,31 (d large J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,40 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,42 (AB limite, 2H : l' H<sub>4</sub> et l' H<sub>5</sub>) ; 7,90 (mt, 1H : l' H<sub>6</sub>) ; 7,97 (s, 1H : CH=N) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ;  
 8,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6).

### Exemple 27

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, de 1,84 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I<sub>A</sub>, de 0,41 g de chlorhydrate de 4-amidinopyridinium, de 0,235 g de bicarbonate de sodium et 4 heures de  
 chauffage à 65°C, on obtient après refroidissement une solution qui est diluée par  
 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation, la phase aqueuse est lavée par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies puis lavées par 200 cm<sup>3</sup> de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu  
 qui est chromatographié sur 90 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes]. On obtient 0,535 g d'un produit qui est purifié avec 1,37 g d'un produit identique obtenu par une préparation analogue par CLHP sur 450 g de silice C<sub>8</sub> 10 μm [éluant eau-acétonitrile 35/65 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite  
 (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées à sec puis séchées à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,73 g d'un solide blanc qui est trituré dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther de diisopropyle, filtré et séché à 40°C

Remarque : le produit obtenu est blanc cristallin.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2α) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3α) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1) ; 1,41 (dd, J = 7 et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 1,60 (mt, 1H :

l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,63 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,92 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,10 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$  et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,27 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,06 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,41 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,38 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,54 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,49 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H<sub>4</sub>) ; 7,57 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H<sub>5</sub>) ; 8,04 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,27 (d, J = 5 Hz, 2H : H aromatiques en  $\beta$  de la pyridine) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,48 (s, 1H : CH=N) ; 8,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,75 (d, J = 5 Hz, 2H : H aromatiques en  $\alpha$  de la pyridine) ; 11,66 (s, 1H : OH).

### Exemple 28

Dans un tricol contenant 35 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, on introduit 6 g de 5 $\delta$ -diméthylaminométhylène pristinamycine I<sub>A</sub>, 1,33 g de chlorhydrate de 2-amidino-pyridinium puis on ajoute goutte à goutte 3,4 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropylamine. Le mélange est chauffé 4 heures à 65°C, refroidi, puis dilué par 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée saturée en chlorure de sodium. Le précipité formé est filtré puis repris par 300 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La solution obtenue est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C (2,7 kPa) pour donner 4,36 g d'un produit qui est purifié par chromatographie sur 220 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite à 40°C (2,7 kPa), on obtient 3,15 g d'un solide qui est recristallisé dans 20 cm<sup>3</sup> d'isopropanol. Les cristaux sont filtrés, lavés par 20 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique puis séchés à 40°C (90 Pa) pour donner 1,08 g de 2''-(2-

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 $\gamma$ ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$  et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$ ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1' ) ; 1,51 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 1,55 à 1,80

(mt : les 2H correspondant au CH<sub>2</sub> en 2β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,64 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,93 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; 3,13 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,22 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; 3,26 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,89 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,12 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,28 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,35 (mt, 1H : H en 5 de la pyridine) ; 7,46 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H<sub>4</sub>) ; 7,51 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H<sub>5</sub>) ; 7,82 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 7,99 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,47 (d, J = 8 Hz, H en 3 de la pyridine) ; 8,56 (s, 1H : CH=N) ; 8,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,82 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 6 de la pyridine) ; 11,65 (s, 1H : OH).

### Exemple 29

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 4 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, de 0,92 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I<sub>A</sub>, de 0,22 g chlorhydrate de benzamidine et de 0,12 g de bicarbonate de sodium et après 4 heures à 60°C, on obtient après refroidissement, ajout de 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase aqueuse par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, décantation de la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 1 g d'un résidu qui est chromatographié sur 170 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes]. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions, le produit est trituré dans 10 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,49 g de 2''-phényl-pyrimido [4,5-

spectre de RMN : 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> (en ppm) : 1,15 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1γ) ; 1,40 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3γ) ; 1,65 (mt, 1H correspondant à 1H du CH<sub>2</sub> en 2β) ; 1,74 (mt,

1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 2β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 2,64 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,93 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; 3,09 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3δ et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4β) ; 3,27 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3δ) ; 3,87 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,10 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,41 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,49 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5ε) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,90 (q dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,30 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; de 7,40 à 7,50 (mt, 3H : H aromatiques en para et méta du phényle) ; 7,48 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz, 1H : 1' H<sub>4</sub>) ; 7,56 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H<sub>5</sub>) ; 8,03 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; de 8,35 à 8,45 (mt, 3H : H aromatiques en ortho du phényle et CONH en 1) ; 8,44 (s, 1H : CH=N) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

### Exemple 30

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, de 2 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I<sub>A</sub>, de 0,59 g de dichlorhydrate de 3-aminobenzamidine et de 0,47 g de bicarbonate de sodium et après 4 heures à 60°C, on obtient après refroidissement, ajout de 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase aqueuse par 2 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, décantation de la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), un résidu qui est chromatographié sur 200 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes] pour donner 1,06 g d'un solide. Celui-ci est purifié par CLHP sur 450 g de silice C<sub>8</sub> 10 μm [éluant eau-acétonitrile 65/35 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique], les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le précipité formé est filtré, lavé par de l'éther de

point de fusion : 212°C  
pale fondant à 212°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 3) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3α et 1H du CH<sub>2</sub> en 3β) ; 1,31 (t, J = 7

Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 $\gamma$ ) ; 1,43 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 1,50 à 1,75 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\gamma$  et à 1H du CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 1,76 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 2 $\beta$ ) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\beta$ ) ; 2,69 (s, 6H : ArN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,94 (dd, J = 12,5 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,10 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\beta$ ) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$  et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 $\beta$ ) ; 3,28 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 $\delta$ ) ; 3,76 (s large, 2H : ArNH<sub>2</sub>) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 4,63 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,11 (dd, J = 12,5 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,41 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,49 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 $\epsilon$ ) ; 5,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,31 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,55 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,80 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 du 3-aminophényle) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6 $\alpha$  et à l'H aromatique en 5 du 3-aminophényle) ; 7,49 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H<sub>4</sub>) ; 7,55 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H<sub>5</sub>) ; 7,75 (s large, 1H : H aromatique en 2 du 3-aminophényle) ; 7,82 (d large, 1H : H aromatique en 6 du 3-aminophényle) ; 8,03 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H<sub>6</sub>) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,42 (s, 1H : CH=N) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

### 20 **Exemple 31**

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 45 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, de 5 g de 5 $\delta$ -diméthylaminométhylène pristnamycine Ig, de 0,64 g de sulfate de S-méthylisothiourée et de 0,77 g de bicarbonate de sodium et après 18 heures à 60°C, on obtient après refroidissement, ajout de 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase aqueuse par 2 fois 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, décantation de la phase organique qui est lavée par 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 3,16 g d'un résidu qui est chromatographié sur 250 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner 1,2 g d'un

Le résidu est dissout dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium et extraite par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec puis séchée à 40°C.



sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,45 g de 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] (4 $\zeta$ -méthylamino) (4 $\zeta$ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 282°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,91 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 2 $\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 3H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$  - 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 1,32 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en 1 $\gamma$ ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\gamma$ ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au  $\text{CH}_2$  en 2 $\beta$ ) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\beta$ ) ; 2,64 (s, 3H :  $\text{ArSCH}_3$ ) ; 2,77 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,89 (dd,  $J = 12$  et 4,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; 2,97 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\beta$ ) ; 3,20 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4 $\beta$ ) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; 3,25 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 3 $\delta$ ) ; de 3,65 à 3,85 (mf étalé, 1H :  $\text{ArNH}$ ) ; 3,75 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 4,61 (dd,  $J = 8$  et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 $\alpha$ ) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 $\alpha$ ) ; 4,88 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en 1 $\alpha$ ) ; 5,03 (dd,  $J = 12$  et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 $\alpha$ ) ; 5,32 (d large,  $J = 6$  Hz, 1H : CH en 5 $\alpha$ ) ; 5,39 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 5 $\epsilon$ ) ; 5,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en 6 $\alpha$ ) ; 5,88 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en 1 $\beta$ ) ; 6,18 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,51 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,78 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 $\alpha$ ) ; 7,46 (d large,  $J = 8,5$  Hz, 1H : l' H $_4$ ) ; 7,50 (dd,  $J = 8,5$  et 4 Hz, 1H : l' H $_5$ ) ; 7,94 (d large,  $J = 4$  Hz, 1H : l' H $_6$ ) ; 8,17 (s, 1H : CH=N) ; 8,38 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,67 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

### Exemple 32

Dans un ballon contenant 0,4 cm $^3$  de dichlorométhane, on introduit 97 mg de 2''-(1-pyrrolidinyl-pyrimido[4,5-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE, 5,4 mg d'éthylèneglycol, 65 mg d'acide acétique et 20 mg de periodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est agité 4 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est repris par 8 cm $^3$  d'eau et 4 cm $^3$  de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 4 fois 8 cm $^3$  d'eau distillée, décantée, séchée puis concentration à sec à 40°C sous pression réduite (27 kPa) pour donner 70 mg d'un solide qui est purifié par chromatographie

sur gel de silice (eluant : dichlorométhane-méthanol 9 : 1 en volumes) pour donner après concentration à sec des fractions, trituration dans 4 cm $^3$  d'éther diéthylique, filtration et séchage à 20°C sous pression réduite (90 Pa), 98 mg de 2''-(1-pyrrolidinyl)-

pyrimido [4,5-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'une poudre crème fondant à 222°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 1,31 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; 1,48 (dd,  $J = 17$  et 6 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$  et au  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$ ) ; 1,95 (mt, 4H : les 2  $\text{CH}_2$  de la pyrrolidine) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,62 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,91 (dd,  $J = 12,5$  et 4,5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 2,92 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,22 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; de 3,45 à 3,65 (mt, 5H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$  et les 2  $\text{NCH}_2$  de la pyrrolidine) ; 3,73 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 4,60 (dd,  $J = 6,5$  et 5,5 Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,78 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,88 (d large,  $J = 10$  Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,14 (dd,  $J = 12$  et 4,5 Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,29 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 5,31 (mf, 1H : CH en  $5\alpha$ ) ; 5,64 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,87 (q large,  $J = 7$  Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,28 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,56 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; 7,42 (AB limite, 2H : 1'  $\text{H}_4$  et 1'  $\text{H}_5$ ) ; 7,90 (mt, 1H : 1'  $\text{H}_6$ ) ; 7,98 (s, 1H :  $\text{CH}=\text{N}$ ) ; 8,42 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,62 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

### 20 Exemple 33

Dans un tricol contenant 400 cm<sup>3</sup> de méthanol, on introduit 30 g de pristinamycine I<sub>A</sub>, 2,42 g de 3-aminoacroléine puis 25,8 g d'acétate d'ammonium. Le mélange est porté 3 jours au reflux puis dilué par 1 litre d'eau distillée. Le précipité obtenu est filtré, séché, puis chromatographié sur 1 kg de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes). Le solide obtenu est purifié par CLHP sur silice C<sub>8</sub> 10  $\mu\text{m}$  (éluant : eau : acétonitrile 70/30 contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 8 par 3 cm<sup>3</sup> d'eau saturée en bicarbonate de

0,43 g de pyrido [2,3-5γ,6γ] pristinamycine II sous forme d'un solide blanc vers 180°C (déc.)

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $2\gamma$ ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$ ) ; 1,34 (d,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  en  $1\gamma$ ) ; de 1,55 à 1,85 (mt, 4H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\gamma$  -  $\text{CH}_2$  en  $2\beta$  et 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\beta$ ) ; 2,91 (s, 6H :  $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 2,95 (dd,  $J = 12$  et 5 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,17 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,24 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,30 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,43 (d large,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\beta$ ) ; 3,52 (mt, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $3\delta$ ) ; 3,91 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 4,58 (dd,  $J = 7$  et 5,5 Hz, 1H : CH en  $3\alpha$ ) ; 4,81 (mt, 1H : CH en  $2\alpha$ ) ; 4,87 (dd,  $J = 10$  et 1,5 Hz, 1H : CH en  $1\alpha$ ) ; 5,13 (dd,  $J = 12$  et 5 Hz, 1H : CH en  $4\alpha$ ) ; 5,43 (mt, 1H : CH en  $5\alpha$ ) ; 5,46 (d,  $J = 17$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en  $5\epsilon$ ) ; 5,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CH en  $6\alpha$ ) ; 5,87 (dq,  $J = 7$  et 1,5 Hz, 1H : CH en  $1\beta$ ) ; 6,40 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,58 (d,  $J = 9,5$  Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en  $6\alpha$ ) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 1H : H aromatique en  $\beta$  de l'N) ; 7,43 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : l'  $\text{H}_4$ ) ; 7,56 (dd,  $J = 8$  et 4 Hz, 1H : l'  $\text{H}_5$ ) ; 7,61 (mt, 1H : H aromatique en  $\gamma$  de l'N) ; 8,13 (mt, 1H : l'  $\text{H}_6$ ) ; 8,38 (d,  $J = 4$  Hz, 1H : H aromatique en  $\alpha$  de l'N) ; 8,42 (d,  $J = 10$  Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,59 (s, 1H : OH).

La 3-amino acroléine peut être préparée suivant R.P. Thummel & D.K. Kohli, J. Org. Chem., 42, 2742-2747 (1977).

## PREPARATION DES INTERMEDIAIRES

### Exemple A

#### Méthode a

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 170 mg de pristinamycine IB en solution dans 0,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 0,026 cm<sup>3</sup> de bromure de 3,3-diméthylallyle en solution dans 0,2 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec. Après 3 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est dilué

concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est repris dans l'éther éthylique puis séché. Ce solide est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 57 mg de 4-N-(2-méthyl 2-butène 4-yl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 70 °C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,70 (s, 6H :  $\text{CH}_3$ ) ; 2,85 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,87 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,23 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,30 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,82 et 3,91 (2 dd, J = 16,5 et 5 Hz, 1H chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,08 (mt, 1H :  $\text{CH}=\text{}$ ) ; 5,18 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

### Méthode b

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 660 mg de pristinamycine IB en solution dans 3,3 cm<sup>3</sup> de chloroforme sec (sur amylène) puis on ajoute 65 mg de  $\text{NaHCO}_3$  en poudre. Après une heure d'agitation, on additionne 0,09 cm<sup>3</sup> de bromure de 3,3-diméthylallyle en solution dans 0,9 cm<sup>3</sup> de chloroforme sec (sur amylène). Après 18 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est dilué par 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme puis lavé par 3 fois 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther puis séché. Ce solide est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 360 mg de 4-N-(2-méthyl 2-butène 4-yl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 170°C.

### Exemple B

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1,7 g de pristinamycine IB dans 5,1 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 310 mg de bromure de crotyle. Le mélange est agité 22 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée et la phase organique lavée par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,1 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,62 g de 4-N-(2-butényl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 180°C.

de 2,82 à 2,90 (mt, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 2,90 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,25 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,32 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,81 et 3,91 (2 d larges, J = 18 Hz, 1H chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,22 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 5,43 et 5,57 (respectivement d mt et dq, J = 14 Hz et J = 14 et 6 Hz, 1H chacun :  $\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 6,67

(d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,05 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

### **Exemple C**

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 2,5 g de pristinamycine IB, de  
 5 400 mg d'acide bromo acétique dans 8 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec, on obtient  
 après 48 heures d'agitation à température ambiante, 2,1 g d'un solide blanc qui est  
 purifié par chromatographie flash (éluants successifs : dichlorométhane-méthanol,  
 95/5 puis 90/10 puis 80/20) pour donner 1,1 g d'une huile qui est reprise au  
 dichlorométhane, acidifiée à pH 4 par de l'acide acétique puis lavée à l'eau distillée.  
 10 La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis  
 concentrée sous pression réduite (2,7 kPa), puis reprise dans l'éther diéthylique pour  
 donner 750 mg de 4-N-(carboxyméthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide  
 blanc fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 2,85 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H :  
 15 1H du CH<sub>2</sub> en 4  $\beta$ ) ; 3,03 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; de 3,10 à 3,40 (mt, 1H : l'autre H du  
 CH<sub>2</sub> en 4  $\beta$ ) ; 3,25 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 4,04 (AB limite,  $J = 18$  Hz, 2H : ArNCH<sub>2</sub>) ; 5,25  
 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,62 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,07 (d,  
 $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

### **Exemple D**

20 En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 1 g de pristinamycine IB, de 0,1 ml  
 de bromure d'allyle dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec, on obtient après 72 heures  
 d'agitation à température ambiante, 620 mg d'un solide blanc qui est purifié par  
 chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol, 97/3) pour donner 290 mg  
 de 4-N-allyl pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune blanc fondant à 208°C.

25 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm) : 2,88 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H :  
 1H du CH<sub>2</sub> en 4  $\beta$ ) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,21 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,29 (t,  $J = 12$  Hz,

30 CH<sub>2</sub>) ; 5,20 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 5,78 (mt, 1H : CH=) ; 6,60 (d,  $J = 8$  Hz,  
 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,02 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

### **Exemple E**

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et de 230 mg de bromure de cinnamyle, on obtient après 72 heures à température ambiante, 0,8 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,31 g de 4-N-cinnamyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 204°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,24 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,33 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 4,70 (AB limite, J = 18 et 5,5 Hz, 2H : ArNCH<sub>2</sub>) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,23 et 6,52 (respectivement dt et d large, J = 16,5 et 5,5 Hz et J = 16,5 Hz, 1H chacun : CH=CH) ; 6,68 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,07 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt, 5H : H aromatiques du phényle).

#### **Exemple F**

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et de 240 mg de bromure de benzyle, on obtient après 72 heures à température ambiante, 0,85 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,64 g de 4-N-benzyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,86 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,10 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,26 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 4,52 et 4,69 (2 d, J = 18 Hz, 1H chacun : ArNCH<sub>2</sub>) ; 5,16 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,01 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,18 (mt, 2H : H en ortho du benzyl) ; 7,28 (mt, 2H : H en méta du benzyl) ; 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en para du benzyl).

#### **Exemple G**

30 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et de 200 mg de iodure d'éthyle, on obtient après 72 heures à 60°C puis 72 heures à température ambiante et après ajout de 20 mg de iodure d'éthyle supplémentaire et chauffage à 60°C pendant 4 heures, 0,65 g d'un solide blanc pâle qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane

méthanol 97/3) pour donner 0,37 g de 4-N-éthyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,10 (t,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 2,87 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,90 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,25 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,32 (t,  $J = 12,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,39 (mt, 2H :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,21 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,60 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,04 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en

### Exemple II

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 175 mg d'un mélange d'environ 20% de 4-bromo-1-butène de 15% de bromométhylcyclopropane et de 65% de bromocyclobutane et 195 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 72 heures à température ambiante puis chauffé 7 heures à 60°C. On ajoute à nouveau 175 mg de ce mélange, puis l'agitation est poursuivie 48 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique lavée par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 800 mg d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) puis par chromatographie liquide haute performance (CLHP) pour donner 220 mg de 4-N-(but-2-ényl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,29 (mt, 2H :  $\text{CH}_2$ ) ; 2,88 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 2,90 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,25 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,31 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,38 (mt, 2H :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,05 et 5,10 (2 dd, respectivement  $J = 10,5$  et 2 Hz et  $J = 16,5$  et 2 Hz, 1H chacun :  $=\text{CH}_2$ ) ; 5,20 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 5,78 (mt, 1H :  $\text{CH}=\text{}$ ) ; 6,62 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,04 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 175 mg d'un mélange d'environ 20% de 4-bromo-1-butène de 15% de bromométhylcyclopropane et de 65% de bromocyclobutane et 195 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 72 heures à

- température ambiante puis chauffé 7 heures à 60°C. On ajoute à nouveau 175 mg de ce mélange, puis l'agitation est poursuivie 48 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique lavée par 2 fois 10
- 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 800 mg d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) puis par chromatographie CLHP pour donner 222 mg de 4-N-cyclopropylméthyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.
- 10 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,20 et 0,53 (2 mts, 2H chacun : CH<sub>2</sub> du cyclopropane) ; 0,92 (mt, 1H : CH du cyclopropane) ; 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 2,93 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,13 et 3,25 (respectivement dd et mt, J = 15 et 7 Hz, 1H chacun : ArNCH<sub>2</sub>) ; 3,25 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,67 (d, J =
- 15 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

### Exemple J

- On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 2 g de pristinamycine IB dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 460 mg de chlorure de 4-chlorométhyl pyridine et 350 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 5 heures
- 20 à 60°C. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis extrait par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,6 g d'une huile jaune qui est purifiée par 2 chromatographies flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 130
- 25 mg de 4-N-(4-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,07 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,27 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,32 (t, J = 12,5

Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,67 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,01 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H en β de la pyridine) ; 8,60 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H en α de la pyridine).

### Exemple K



En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et de 237 mg de iodobutane, on obtient après 48 heures à 60°C puis 72 heures à température ambiante, 0,94 g d'un solide jaune pâle qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichloro-méthane : méthanol 98/2) pour donner 0,23 g de 4-N-butyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> du butyle) ; 1,35 et 1,55 (2 mts, 2H chacun : CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> du butyle) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; de 3,20 à 3,40 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β et ArNCH<sub>2</sub>) ; 3,28 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 5,21 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,05 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

#### **Exemple L**

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et de 720 mg de iodopropane, on obtient, après 22 heures à 50°C, 2,07 g d'une huile jaune pâle qui est purifiée par 2 chromatographies flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2 et dichlorométhane : méthanol 99/1) pour donner 0,49 g de 4-N-propyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C (déc.).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> du propyle) ; 1,58 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> du propyle) ; 2,88 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; de 3,15 à 3,40 (mt, 3H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β et ArNCH<sub>2</sub>) ; 3,25 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

#### **Exemple M**

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 2 g de pristinamycine IB dans 10 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et de 360 mg de iodopropane, on obtient, après 22 heures à 50°C, 1,07 g d'une huile jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,19 g de 4-N-isopropyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C (déc.).

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,14 et 1,17 (2 d,  $J = 6,5$  Hz, 6H :  $\text{CH}_3$  de l'isopropyle) ; 2,68 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,88 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,23 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,30 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,90 (mt, 1H :  $\text{ArNCH}$ ) ; 5,20 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,68 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,03(d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

### **Exemple N**

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et de 780 mg de iodure de 3 méthyl 2 propane, on obtient après 70 heures à température ambiante puis ajout de 160 mg de iodure de 3-méthyl 2-propane supplémentaires et chauffage à 50°C pendant 24 heures, 3,86 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 690 mg de 4-N-isobutyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C (déc.).

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 0,93 (d,  $J = 7$  Hz, 6H :  $\text{CH}_3$  de l'isobutyle) ; 2,05 (mt, 1H : CH de l'isobutyle) ; 2,92 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 2,98 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,10 et 3,18 (2 dd,  $J = 15$  et 7,5 Hz, 1H chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 3,30 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,35 (t,  $J = 12,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 5,20 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,60 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,03(d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

### **Exemple O**

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 690 mg de chlorydrate de 3-chlorométhyl pyridine et 350 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 24 heures à 60°C puis 48 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée additionnée de bicarbonate de sodium puis extrait par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression

pour donner 1,1 g de 4-N-(3-pyridyl methyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,87 (dd,  $J = 12,5$  et  $4$  Hz,  $1\text{H}$  :  $1\text{H}$  du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,05 (s,  $3\text{H}$  :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,23 (s,  $3\text{H}$  :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,29 (t,  $J = 12,5$  Hz,  $1\text{H}$  : l'autre  $\text{H}$  du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 4,50 et 4,65 (2 d,  $J = 18$  Hz,  $1\text{H}$  chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,15 (dd,  $J = 12,5$  et  $4$  Hz,  $1\text{H}$  :  $4\alpha$ ) ; 6,62 (d,  $J = 8$  Hz,  $2\text{H}$  : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 7,05 (d,  $J = 8$  Hz,  $2\text{H}$  : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; 7,35 (mt,  $1\text{H}$  : H en 5 de la pyridine) ; 7,42 (d large,  $J = 8$  Hz,  $1\text{H}$  : H en 4 de la pyridine) ; 8,45 (d large,  $J = 5$  Hz,  $1\text{H}$  : H en 6 de la pyridine) ; 8,58 (s large,  $1\text{H}$  : H en 2 de la pyridine).

### **Exemple P**

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 690 mg de chlorure de 2-chlorométhyl pyridine et 70 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 2 heures à 60°C puis on ajoute 0,48 g d'iodure de sodium supplémentaire et l'agitation est maintenue 23 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée additionnée de bicarbonate de sodium puis extrait par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis les phases organiques réunies puis lavées par une solution aqueuse de sulfite de sodium. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,34 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 1,16 g de 4-N-(2-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,85 (dd,  $J = 12,5$  et  $4$  Hz,  $1\text{H}$  :  $1\text{H}$  du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 3,15 (s,  $3\text{H}$  :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,24 (s,  $3\text{H}$  :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,29 (t,  $J = 12,5$  Hz,  $1\text{H}$  : l'autre  $\text{H}$  du  $\text{CH}_2$  en  $4\beta$ ) ; 4,55 et 4,83 (2 d,  $J = 18$  Hz,  $1\text{H}$  chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,10 (dd,  $J = 12,5$  et  $4$  Hz,  $1\text{H}$  :  $4\alpha$ ) ; 6,57 (d,  $J = 8$  Hz,  $2\text{H}$  : H aromatiques en  $4\epsilon$ ) ; 6,99 (mt,  $1\text{H}$  : H en 3 de la pyridine) ; 7,00 (d,  $J = 8$  Hz,  $2\text{H}$  : H aromatiques en  $4\delta$ ) ; 7,08 (dd,  $J = 7,5$  et  $5$  Hz,  $1\text{H}$  : H en 5 de la pyridine) ; 7,80 (dt,  $J = 7,5$  et  $1$  Hz,  $1\text{H}$  : H en 4 de la pyridine) ; 8,57 (d large,  $J = 5$  Hz,  $1\text{H}$  : H en 6 de la

### **Exemple Q**

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 5 g de pristinamycine IB dans 7 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 0,66 g de 1-chloro-3-hydroxypropane, 80 mg d'iodure de sodium et 580 mg de bicarbonate de potassium.

Le mélange est agité 22 heures à 70°C. Le mélange réactionnel est refroidi, versé sur 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis extrait par 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,41 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 0,28 g de 4-N-(3-hydroxy 3-propyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,75 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> central du propyle) ; 2,88 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,24 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,30 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,43 et 3,62 (2 mts, 2H chacun : ArNCH<sub>2</sub> et CH<sub>2</sub>O) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,68 (mf, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

**Exemple R** En opérant comme à l'exemple Q, mais à partir de 4 g de pristinamycine IB, de 1,7 cm<sup>3</sup> de 3-(dioxo-1,2-éthylène) bromopropane dans 12 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec, on obtient après chauffage 24 heures à 60°C, 3,8 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash (éluant dichlorométhane / méthanol 97/3) pour donner 0,81 g de 4-N-[2-(1,3-dioxolan-2-yl) éthyl] pristinamycin IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,91 (mt, 2H : CH<sub>2</sub> central) ; 2,87 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 2,88 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,29 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,35 à 3,55 (mt, 2H : ArNCH<sub>2</sub>) ; 3,87 et 3,97 (2 mts, 2H chacun : OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) ; 4,92 (t, J = 4 Hz, 1H : OCHO) ; 5,21 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,64 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

### **Exemple S**

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 0,53 g de 4ε-chloro pristinamycine

supplémentaire et chauffage 2 heures 30 minutes, un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 77 mg de 4-N allyl 4ε-chloro pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune très clair fondant à 158°C (déc.).

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,71 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,93 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,21 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,33 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,58 (d,  $J = 6$  Hz, 2H :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,20 et 5,27 (2 dd, respectivement  $J = 11$  et 1 Hz et  $J = 16$  et 1 Hz, 1H chacun :  $=\text{CH}_2$ ) ; 5,30 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; de 5,75 à 5,95 (mt, 1H :  $\text{CH}=\text{}$ ) ; 6,95 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en 4 $\epsilon$ ) ; 7,03 (dd,  $J = 8$  et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 $\delta$ ) ; 7,18 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H : H aromatique en 4 $\delta$  et en ortho du Cl).

La 4 $\epsilon$ -chloro pristinamycine IB peut être préparée comme décrit dans la demande de brevet EP 772630.

#### 10 **Exemple T**

On place dans un ballon 0,3 g de 4-N-éthoxycarbonylméthyl pristinamycine IB dans 3,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis on ajoute 51 mg de N-chloro-succinimide. Le mélange est agité 5 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le solide obtenu est agité  
15 3 fois dans 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, filtré, lavé par 3 fois 3 cm<sup>3</sup> d'éther pour donner un solide jaune qui est recristallisé dans 4 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après filtration des cristaux et séchage sous pression réduite (135 Pa) à 50°C on obtient 0,15 g de 4 $\epsilon$ -chloro (4-N-éthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB sous forme de cristaux beige clair fondant à 176°C.

20 Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,34 (t,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 2,95 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,05 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,32 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$  4) ; 3,38 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,85 et 4,19 (2 d,  $J = 17,5$  Hz, 1H chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 4,22 (q,  $J = 7$  Hz, 2H :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 5,29 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 7,10 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H : H aromatique en 4 $\epsilon$ ) ;  
25 7,25 (mt, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

La 4-N-éthoxycarbonylméthyl pristinamycine IB peut être préparée comme décrit ci-après à l'exemple

#### **Exemple U**

En opérant comme à l'exemple T mais à partir de 0,3 g de 4-N-éthyl pristinamycine IB et de 0,545 g de N-chlorosuccinimide dans 3,5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, on obtient  
30 après une semaine d'agitation à température ambiante, 0,33 g d'un solide qui est

recristallisé dans 6 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après filtration des cristaux et séchage sous pression réduite (135 Pa) à 50°C on obtient 0,15g de 4ε-chloro 4-N-éthyl pristinamycine IB sous forme de cristaux beige clair fondant >à 260°C.

5 Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> de l'éthyle) ; 2,70 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 2,92 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,00 (q, J = 7 Hz, 2H : NCH<sub>2</sub> de l'éthyle) ; 3,22 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,33 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 5,22 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 7,03 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ) ; 7,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ et en ortho du Cl).

#### 10 Exemple V

En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 200 mg de 4-N-isobutyl pristinamycine IB, de 44 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane on obtient après 36 heures d'agitation à température ambiante puis 40 minutes de reflux, 99 mg d'un solide blanc qui est agité dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau, filtré puis rincé pour  
15 donner 690 mg de 4-N-isobutyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C (déc.).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 0,88 (d, J = 7 Hz, 6H : CH<sub>3</sub> de l'isobutyle) ; 1,80 (mt, 1H : CH de l'isobutyle) ; 2,69 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 2,75 (AB limite, 2H : ArNCH<sub>2</sub>) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,25 (s, 3H  
20 : NCH<sub>3</sub>) ; 3,34 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 5,27 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 7,06 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt, 1H : H aromatique en 4δ et en ortho du Cl).

#### Exemple W

En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 224 mg de 4-N-(4-pyridyl méthyl) pristinamycine IB, de 32 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on obtient après 2 heures d'agitation à 65°C, un solide beige qui est agité dans 10 cm<sup>3</sup>

30 (4-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle blanc fondant à 210°C (déc.).

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,67 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,97 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,24 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,32 (t,  $J = 12,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 4,10 (s, 2H :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,29 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,99 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en 4 $\epsilon$ ) ; 7,06 (dd,  $J = 8$  et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 $\delta$ ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 1H : H aromatique en 4 $\delta$  et en ortho du Cl) ; 7,37 (d,  $J = 6$  Hz; 2H : H en  $\beta$  de la pyridine) ; 8,57 (d,  $J = 6$  Hz; 2H : H en  $\alpha$  de la pyridine).

### Exemple X

En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 260 mg de 4-N-(3-pyridyl méthyl) pristinamycine IB, de 37 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on obtient après 20 heures d'agitation à 65°C, 270 mg d'un solide blanc qui est agité dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau, filtré puis rincé pour donner 120 mg de 4 $\epsilon$ -chloro 4-N-(3-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 258°C (déc.).

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 2,65 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 2,98 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,23 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,33 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 4,13 (s, 2H :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 5,19 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 7,00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H : H aromatique en 4 $\epsilon$ ) ; 7,08 (dd,  $J = 8$  et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 $\delta$ ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 2H : H aromatique en 4 $\delta$  et en ortho du Cl et H en 5 de la pyridine) ; 7,80 (mt, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 8,55 (d large,  $J = 6$  Hz; 1H : H en 6 de la pyridine) ; 8,65 (s large, 1H : H en 2 de la pyridine).

### Exemple Y

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 2 g de pristinamycine IB dans 6 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute 1,46 g de bromhydrate de bromoacétate de 4-pyridylméthyle et 0,33 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le mélange est agité 18 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est refroidi est versé sur 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis extrait par 4 fois 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique relavée par 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. décantée

et l'on peut donner 0,53 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (eluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,53 g d'un solide qui est repurifié par CLHP pour donner 197 mg de (4-N-pyridylméthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB sous forme d'une poudre blanche fondant à 252°C

Le bromhydrate de bromoacétate de 4-pyridylméthyle peut être préparé de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote, 1,09 g de 4-hydroxyméthyl pyridine en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de chloroforme (sec sur amylène), puis on ajoute en  
5 1 heure à température ambiante, 0,88 cm<sup>3</sup> de bromure de bromo acétyle en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 10 % bromure de bromo acétyle supplémentaires puis l'agitation est poursuivie 24 heures. Le mélange réactionnel est filtré, repris au chloroforme puis à l'éther. Le solide résultant est séché sous pression réduite pour donner 2,1 g d'un solide qui est utilisé tel quel dans l'étape  
10 suivante.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,92 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,08 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,27 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,33 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 4,17 (s, 2H : ArNCH<sub>2</sub>) ; 5,19 (s, 2H : COOCH<sub>2</sub>) ;  
15 5,25 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,22 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H β de la pyridine) ; 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H α de la pyridine).

### Exemple Z

En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 1,5 g de pristinamycine IB et de 640 mg de bromhydrate de N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 4,5  
20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et après 72 heures d'agitation à température ambiante, on obtient après évaporation d'une partie du diméthylformamide à 50°C sous pression partielle, une solution qui est reprise par 15 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 15 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, ajustée à pH 5-6, relavée à l'acétate d'éthyle puis alcalinisée à pH 8 par  
25 soude 0,1N. La phase aqueuse est additionnée de chlorure de sodium puis extraite par 15 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par 2 cm<sup>3</sup> d'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,1 g d'un solide jaune pâle qui est mis en solution dans

le mélange est filtré, rincé par 2 fois le même volume de mélange de solvants puis concentré à sec. Le produit obtenu est concrété dans 15 cm<sup>3</sup> d'éther puis filtré pour



donner 680 mg de [N-[1-(méthyl pipérid-4-yl) N-méthyl amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 1,60 à 2,10 et de 2,75 à 3,00 (2 mts, respectivement 6H et 2H :  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$  de la pipéridine) ; 2,30 (s, 3H : NCH<sub>3</sub> de la pipéridine) ; 2,85 (s, 3H : CONCH<sub>3</sub>) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4  $\beta$ ) ; 3,00 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,22 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,28 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4  $\beta$ ) ; 4,04 (s, 2H : ArNCH<sub>2</sub>) ; 4,45 (mt, 1H : CONCH) ; 5,25 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

- 10 Le bromhydrate de N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être obtenu de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous azote à 5°C 1,45 g de 1-méthyl 4-méthyl amino pipéridine dans 30 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec puis on ajoute en 1 heure, 0,95 g de bromure de bromoacétyle en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Après 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré, le résidu repris avec 30 cm<sup>3</sup> d'éther puis agité 3 heures. Le solide résultant est filtré, lavé à l'éther puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,2 g de bromhydrate de N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'un solide jaune pâle qui est utilisé tel quel.

20 **Exemple AA**

En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 2,4 g de pristinamycine IB et de 0,91 g de (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 7,5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et après 96 heures d'agitation à température ambiante, on obtient une solution qui est diluée par 80 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange est ajusté à pH 8 par du bicarbonate de sodium, additionné de chlorure de sodium puis extrait par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis réextraite par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate

2,6 g d'une poudre jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 1,1 g de [N-(1-éthoxycarbonyl pipérid-4-yl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,23 (t,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; de 1,20 à 1,50 et de 1,70 à 1,95 (2 mts, 2H chacun :  $\text{CH}_2$  de la pipéridine) ; 2,85 et de 3,90 à 4,15 (respectivement mt et mf, respectivement 2H et 3H :  $\text{NCH}_2$  et NCH de la pipéridine) ; 2,95 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 2,97 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,25 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,34 (t,  $J = 12,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,79 et 3,90 (2 d,  $J = 18$  Hz, 1H chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 4,20 (q,  $J = 7$  Hz, 2H :  $\text{COOCH}_2$  de l'éthyle) ; 5,19 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,55 (mt, 1H : CONH) ; 6,63 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,15 (d,  $J = 8$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

- 10 La (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être préparée de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous azote, 860 mg de 1-éthoxycarbonyl 4-aminopipéridine, puis 15 cm<sup>3</sup> de chloroforme sec (sur amyène) et 0,84 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Le mélange est refroidi à 5°C puis on ajoute en 45 minutes, 0,48 cm<sup>3</sup> de bromure de bromoacétyle en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de chloroforme sec et l'agitation est poursuivie 5 heures à température ambiante. Le chloroforme est évaporé sous pression réduite et le mélange repris par 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 120 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 5 cm<sup>3</sup> d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide jaune pâle qui est repris dans l'éther pour donner après filtration et séchage 970 mg de (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'une poudre blanche qui est utilisée telle quelle.

### Exemple AB

En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 3 g de pristinamycine IB et de 1,53 g de bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 9 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et après 72 heures d'agitation à température ambiante, on obtient une solution qui est diluée par 120 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange est ajusté à pH 8, puis extrait par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est

concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide jaune pâle qui est repris dans l'éther pour donner après filtration et séchage 3,3 g d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3)

pour donner 0,95 g de [(1-benzyl pipérid-4-yl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 1,35 à 1,65 et de 1,95 à 2,20 (2 mts, 2H chacun :  $\text{CH}_2$  de la pipéridine) ; de 2,70 à 2,85 et de 3,25 à 3,40 (2 mts, 2H :  $\text{NCH}_2$  de la pipéridine) ; 2,95 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 2,97 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,26 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,35 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,47 (s, 2H :  $\text{NCH}_2\text{Ar}$ ) ; 3,80 et 3,90 (2 d,  $J = 18$  Hz, 1H chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; de 3,75 à 3,95 (mt, 1H :  $\text{NCH}$  de la pipéridine) ; 5,25 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,50 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H :  $\text{CONH}$ ) ; 6,65 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 7,15 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 5H : H aromatiques du benzyle).

Le bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être obtenu de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous azote, 950 mg de 4-amino 1-benzyl pipéridine, puis 15 cm<sup>3</sup> de chloroforme sec (sur amylène). Le mélange est refroidi à 5°C puis on ajoute en 45 minutes, 0,47 cm<sup>3</sup> de bromure de bromoacétyle en solution dans 5 cm<sup>3</sup> de chloroforme sec et l'agitation est poursuivie 30 minutes à 5°C. Le chloroforme est évaporé sous pression réduite et le mélange est repris par 15 cm<sup>3</sup> d'éther pour donner après filtration et séchage 2 g de bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'une poudre blanche qui est utilisée telle quelle.

### Exemple AC

On place dans un tricol maintenu sous azote 605 mg de [(1-benzyl pipérid-4-yl) aminocarbonylméthyl] pristinamycine IB dans 12 cm<sup>3</sup> de méthanol et 6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 120 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis 0,22 cm<sup>3</sup> d'éther chlorhydrique 2,5N. Le mélange est placé sous atmosphère d'hydrogène à 18°C puis chauffé à 33°C. Après 3 jours, le mélange est purgé à l'azote, filtré sur Clarcel®, concentré sous pression réduite puis repris par 15 cm<sup>3</sup> d'eau. La solution est ajustée à

chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est agité 18 heures dans 11,2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1N. Le milieu est ajusté à pH 8 par addition de 11,2 cm<sup>3</sup> de soude 0,1N puis additionne de 1,5 g de chlorure de sodium. Après 1 heure

d'agitation, le précipité est filtré, rincé avec un minimum d'eau glacée, puis repris dans l'éther. Le solide est repris au dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium, filtré puis séché à 35°C sous pression réduite (90Pa) pour donner 270 mg de [(4-pipéridinyl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide crème  
5 fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : de 1,45 à 1,65 et de 1,80 à 2,00 (2 mts, 2H chacun :  $\text{CH}_2$  de la pipéridine) ; de 2,65 à 2,85 et de 3,05 à 3,25 (2 mts, 2H chacun :  $\text{NCH}_2$  de la pipéridine) ; 2,95 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 2,98 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,27 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,32 (t,  $J = 12$  Hz, 1H : l'autre  
10 H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,80 et 3,88 (2 d,  $J = 18$  Hz, 1H chacun :  $\text{ArNCH}_2$ ) ; 3,95 (mt, 1H :  $\text{CONCH}$  de la pipéridine) ; 5,22 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,68 (d,  $J = 8$  Hz, 1H :  $\text{CONH}$ ) ; 7,10 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

#### Exemple AD

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 15 g de pristinamycine IA dans 30  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide sec puis on ajoute 2,2  $\text{cm}^3$  de bromoacétate d'éthyle. Le mélange est agité 22 heures à 80°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué par 300  $\text{cm}^3$  d'eau distillée puis agité. Le précipité formé est  
20 solubilisé dans l'acétate d'éthyle, filtré puis lavé en ampoule à décanter par 3 fois 50  $\text{cm}^3$  d'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 7,2 g d'une huile brune qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane / méthanol 98/2) pour donner 3,2 g 4-N-(éthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB  
25 sous forme d'un solide blanc fondant à 244°C.

Spectre de R.M.N.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) : 1,28 (t,  $J = 7$  Hz, 3H :  $\text{CH}_3$  de l'éthyle) ; 2,90 (dd,  $J = 12,5$  et 4 Hz, 1H : 1H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 3,05 (s, 3H :  $\text{ArNCH}_3$ ) ; 3,26 (s, 3H :  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,34 (t,  $J = 12,5$  Hz, 1H : l'autre H du  $\text{CH}_2$  en 4  $\beta$ ) ; 4,02 (q,  $J = 7$  Hz, 2H :  $\text{CH}_2$  de l'éthyle) ; 5,22 (dd,  $J = 12$  et 4 Hz, 1H : 4  $\alpha$ ) ; 6,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\epsilon$ ) ; 6,67 (d,  $J = 8$  Hz, 1H :  $\text{CONH}$ ) ; 7,07 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H : H aromatiques en 4 $\delta$ ).

#### Exemple AE

En opérant comme à l'exemple AD, mais à partir de 1,5 g de pristinamycine IA dans 3 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide sec et de 240 mg de bromo acétonitrile, on obtient après 6 heures à 80°C, 0,8 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane / méthanol 97/3) pour donner 0,48 g de 4-N-cyanométhyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 258°C.

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup> H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) : 2,95 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 3,20 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,32 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 4,10 (AB limite, J = 18 Hz, 2H : ArNCH<sub>2</sub>) ; 5,23 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,75 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,09 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

### **Exemple AF**

La 5δ -méthylène pristinamycine I<sub>B</sub> peut être obtenue de la manière suivante.

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote, 10 cm<sup>3</sup> de méthanol et 1 cm<sup>3</sup> de morpholine puis on ajoute lentement 0,6 cm<sup>3</sup> d'acide méthanesulfonique en maintenant la température en dessous de 20°C. On ajoute ensuite sous agitation 0,17g de polyoxyméthylène puis 1 g de pristinamycine I<sub>B</sub>. La suspension laiteuse obtenue est chauffée 4 heures à 40°C puis agitée 12 heures à température ambiante. Le mélange est concentré à sec, repris par 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, filtré sur Clarcel® puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, lavées par 30 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse de chlorure de sodium, décantées, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) jusqu'à un volume de 50 cm<sup>3</sup>. La phase organique de 50 cm<sup>3</sup> ainsi concentrée est ajoutée dans un tricol sous agitation à 35 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 1,3 cm<sup>3</sup> d'acide acétique et 0,16 g d'acétate de sodium trihydraté. Le mélange est chauffé 3 heures à 40-45°C puis après refroidissement on ajoute une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à un pH de 5-6. La phase aqueuse est décantée, extraite par 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont rassemblées et lavées par 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée bicarbonatée. La phase aqueuse est

réunies, lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 1,03 g d'un solide qui est purifié par deux chromatographies flash successives (éluant : chlorure de méthylène / méthanol 96/4) pour donner 0,21 g d'un produit qui est

concrété dans 5 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Après filtration et séchage à 50°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient 169 mg de 5δ-méthylène pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 210°C (peu net).

Spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm). 0,66 (dd, J = 16,5 et 6 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 β) ; 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 β et 1H du CH<sub>2</sub> en 3 γ) ; 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH<sub>3</sub> en 1 γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : 3H correspondant à l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 γ et au CH<sub>2</sub> en 2 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 β) ; 2,50 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 β) ; 2,81 (s, 3H : ArNCH<sub>3</sub>) ; 2,88 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH<sub>2</sub> en 3 δ et l'autre H du CH<sub>2</sub> en 4 β) ; 3,26 (s, 3H : NCH<sub>3</sub>) ; 3,52 (mt, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 3 δ) ; 3,59 (d large, J = 16,5 Hz, 1H : 1H du CH<sub>2</sub> en 5 ε) ; de 3,65 à 3,90 (mf étalé, 1H : ArNH) ; 4,60 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,05 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,28 (d large, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH<sub>2</sub> en 5 ε) ; 5,28 (d, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,35 et 6,17 (2 s larges, 1H chacun : =CH<sub>2</sub>) ; 5,84 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (dq, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,46 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ε) ; 6,50 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,15 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6) ; 7,47 (AB limite, 2H : l' H<sub>4</sub> et l' H<sub>5</sub>) ; 7,82 (dd, J = 4 et 2 Hz, 1H : l' H<sub>6</sub>) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,73 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,60 (s, 1H : OH).

Les produits des exemples ci-dessus peuvent être traités par analogie avec les méthodes décrites dans les exemples 1 à 33 pour préparer des dérivés de streptogramine de formule générale (I).

25 La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé de streptogramine selon l'invention, à l'état pur, associé à au moins un dérivé de streptogramine du groupe A, le cas échéant sous forme de sel, et/ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisées des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granules. Dans ces

compositions, le produit actif selon l'invention, généralement sous forme d'association est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des suspensions stériles, destinées à être inhalées, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, tel que l'eau ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80  $\mu\text{m}$ , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de streptogramine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en  
 5 fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 1 et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour, par voie orale pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

#### EXEMPLE

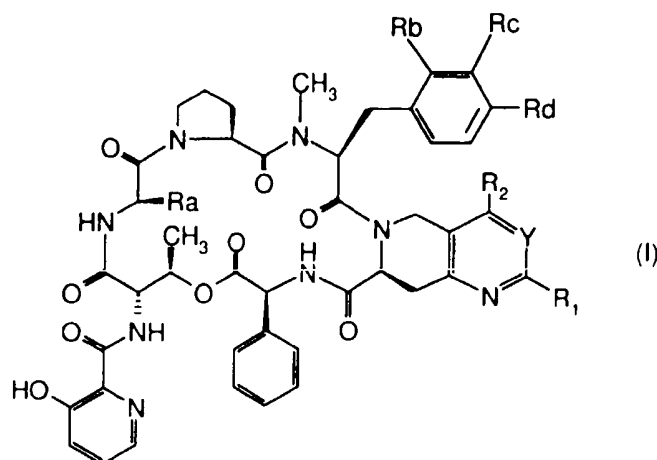
10 On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 250 mg de produit actif, ayant la composition suivante :

- 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 $\gamma$ ,5 $\delta$ ] pristinamycine IE .....	75	mg
- pristinamycine II $\beta$ .....	175	mg
- excipient : amidon, silice hydratée, dextrine,		
15 gélatine, stéarate de magnésium : qsp .....	500	mg



# REVENDICATIONS

1. Un dérivé du groupe B des streptogramines de formule générale :



dans laquelle

5 Y est un atome d'azote ou un radical  $=CR_3-$ ,

$R_1$  est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 8 carbones), alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical  $NR'R''$ ,  $R'$  et  $R''$  identiques ou différents pouvant être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3 carbones), ou pouvant former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons), benzyle, phényle ou phényle substitué tel que défini ci-dessus pour la définition de  $R_1$ ],

ou bien lorsque Y est un radical  $=CR_3-$ ,  $R_1$  peut être aussi halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoxyméthyle, alcoxylthiométhyle, alcoxylsulfinylméthyle,

alcoxylsulfonylméthyle, amino, dialcoxylamino,

tant un entier de 1 à 4 et  $R'$  et  $R''$  étant définis comme ci-dessus), ou bien  $R_1$  est un atome d'hydrogène,  $R_1$  peut être aussi formyle, carboxy, alcoyloxycarbonyl, ou  $-CONR'R''$  pour lequel  $R'$  et  $R''$  sont définis comme ci-dessus.

ou bien lorsque Y est un atome d'azote,  $R_1$  peut être aussi un radical  $-XR^\circ$  pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre, un radical sulfinyle ou sulfonyle, ou un radical NH et  $R^\circ$  est un radical alcoyle (1 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical  $-(CH_2)_nNR'R''$  pour lequel  $R'$  et  $R''$  sont définis comme ci-dessus et n est un entier de 2 à 4, ou bien, si X représente NH,  $R^\circ$  peut aussi représenter l'atome d'hydrogène,

$R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),

$R_3$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, carboxy, alcoyloxy-carbonyle ou carbamoyle de structure  $-CO-NR'R''$  dans laquelle  $R'$  et  $R''$  sont définis comme précédemment,

$R_a$  est un radical méthyle ou éthyle, et

$R_b$ ,  $R_c$  et  $R_d$  ont les définitions ci-après :

1)  $R_b$  et  $R_c$  sont des atomes d'hydrogène et  $R_d$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,

2)  $R_b$  est un atome d'hydrogène,  $R_c$  est un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), et  $R_d$  est un radical  $-NMe-R'''$  pour lequel  $R'''$  représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle (2 à 4C), ou alcényle (2 à 8C) éventuellement substitué par phényle, cycloalcoyl (3 à 6C) méthyle, benzyle, benzyle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino], hétérocyclyle méthyle ou hétérocyclyle éthyle dont la partie hétérocyclyle est saturée ou insaturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons) phényle phényle substitué tel que défini ci-avant pour la

ou un radical alcoyle pour lequel soit  $R_e$  est un atome d'hydrogène, alcoyle (1 à 3 carbones), alcényle (2 à 6 carbones), benzyle ou hétérocyclyle méthyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote soit  $R_e$  est un radical alcoylamino, alcoyl-

méthyl amino, hétérocyclylamino ou hétérocyclyl méthyl amino dont la partie hétérocyclyle est saturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, benzyle ou alcoyloxycarbonyle,

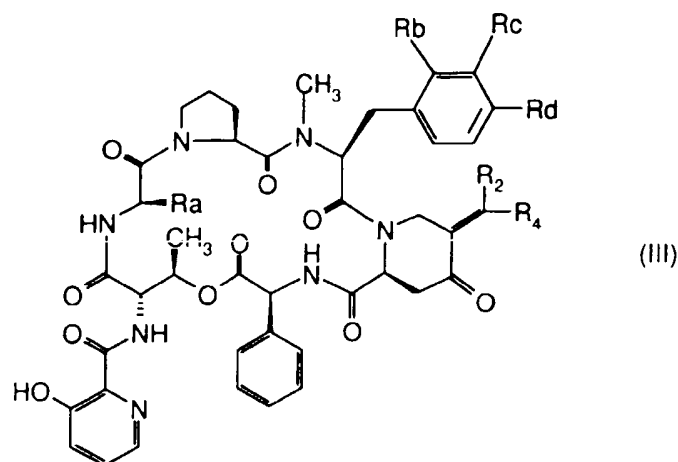
- 5 3) Rb est un atome d'hydrogène, Rd est un radical  $\text{-NHCH}_3$  ou  $\text{-N(CH}_3)_2$  et Rc est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), [si Rd est  $\text{-N(CH}_3)_2$ ],
- 4) Rb et Rd sont des atomes d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène, ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thio-  
10 alcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 5) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoyle (1 à 6C), phényle ou trihalogénométhyle, ,
- 15 6) Rb est un atome d'hydrogène et Rc est un atome d'halogène ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3C), et Rd est un atome d'halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 20 7) Rc est un atome d'hydrogène et Rb et Rd représentent un radical méthyle,

les radicaux alcoyle, alcényle ou acyle étant droits ou ramifiés et, sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle ou acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

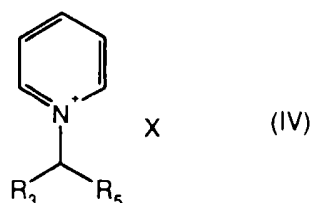
- 25 2. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un radical  $\text{=CR}_3\text{-}$  et  $\text{R}_3$  est autre qu'un radical alcoyle, caractérisé en ce que l'on fait agir un énamino ester de formule générale :



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment et R représente le reste d'un ester facilement hydrolysable ou un radical alcoyle, sur le dérivé de méthylène-5δ pristinamycine correspondant, de formule générale :

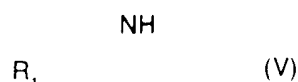


- 5 dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la revendication 1,  $R_2$  est défini comme pour la revendication 1 et  $R_4$  est un atome d'hydrogène, ou  $R_2$  représente un atome d'hydrogène et  $R_4$  est un atome d'hydrogène ou un radical dialcoylamino, puis le cas échéant effectue la transformation de l'ester obtenu en un acide, puis éventuellement sa décarboxylation, ou la transformation de l'acide
- 10 en un radical carbamoyle selon le dérivé selon la revendication 1 attendu, et/ou le cas échéant effectue la transformation du dérivé selon la revendication 1 pour lequel  $R_1$  est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel  $R_1$  est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyle ou  $-CONR'R''$  et/ou éventuellement effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la
- 15 revendication 1 pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.
3. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un radical  $=CR_-$  et  $R_-$  est un atome d'hydrogène ou un radical



dans laquelle  $R_3$  est défini comme ci-dessus,  $R_5$  est le reste d'une cétone  $R_1$ -CO- pour lequel  $R_1$  est défini comme ci-dessus à l'exception de représenter un radical -NR'R'', ou représente éventuellement un radical hydroxy protégé ou un radical nitrophényle ou bien  $R_5$  représente le radical cyano pour obtenir un dérivé de streptogramine pour lequel  $R_1$  est un radical amino, et  $X^-$  est un anion, sur le dérivé de méthylène-5 $\delta$  pristinamycine correspondant, de formule générale (III) défini dans la revendication 2, dans laquelle  $R_4$  est un atome d'hydrogène et  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  et  $R_2$  sont définis comme pour la revendication 1, puis éventuellement libère le radical hydroxy ou le cas échéant réduit le radical nitrophényle pour obtenir un dérivé pour lequel  $R_1$  est un radical aminophényle, ou éventuellement fait agir une amine de formule générale HNR'R'' sur le dérivé de streptogramine selon la revendication 1 pour lequel  $R_1$  est halogénométhyle, pour obtenir le dérivé correspondant pour lequel  $R_1$  est un radical -CH<sub>2</sub>NR'R'', ou le cas échéant transforme le dérivé selon la revendication 1 pour lequel  $R_1$  est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel  $R_1$  est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxy-carbonyle ou -CONR'R'' et/ou éventuellement effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1 pour lequel  $R_d$  est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel  $R_d$  est méthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.

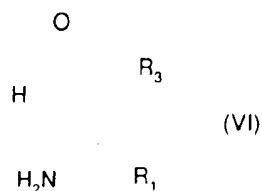
4. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un atome d'azote, caractérisé en ce que l'on fait agir un sel d'une amidine ou d'un dérivé de l'isourée ou de l'isothiourée de formule générale :



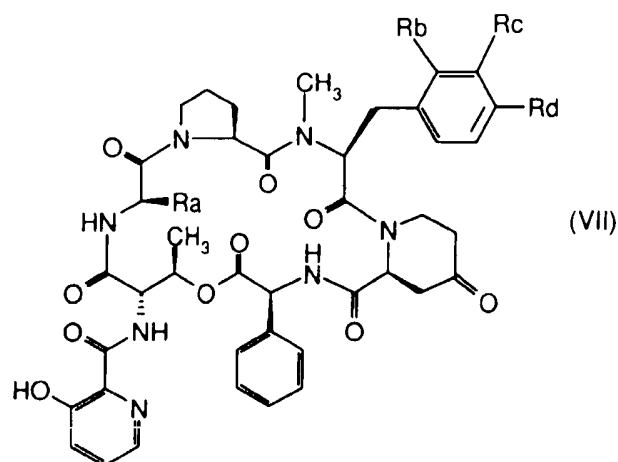
dans laquelle  $R_1$  est défini comme pour la revendication 1, à l'exception de représenter un radical  $XR^\ominus$  pour lequel X est sulfonyle ou sulfinyle, ou un radical NR'R'' autre qu'amino, sur un dérivé de streptogramine de formule générale (III) telle que défini dans la revendication 2, pour lequel  $R_1$  est dialcylamino, puis pour

obtenir un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel  $R_1$  est un radical  $XR^\circ$  pour lequel X est sulfonyle ou sulfinyle, oxyde le dérivé correspondant pour lequel X est un atome de soufre, puis pour obtenir le dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel  $R_1$  est un radical  $NR'R''$ , substitue le dérivé sulfonyle obtenu par action de l'amine correspondante  $HNR'R''$  et/ou éventuellement pour obtenir un dérivé pour lequel  $R_d$  est méthylamino, effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel  $R_d$  est un radical diméthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.

- 5 10 5. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un radical  $=CR_3-$ ,  $R_1$  est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, ou -  
15  $(CH_2)_nNR'R''$ , ou bien lorsque  $R_3$  est un atome d'hydrogène, pour lesquels  $R_1$  est formyle, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, ou  $-CONR'R''$  tels que définis pour la revendication 1 et  $R_2$  est un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait agir la formyl énamine de formule générale :

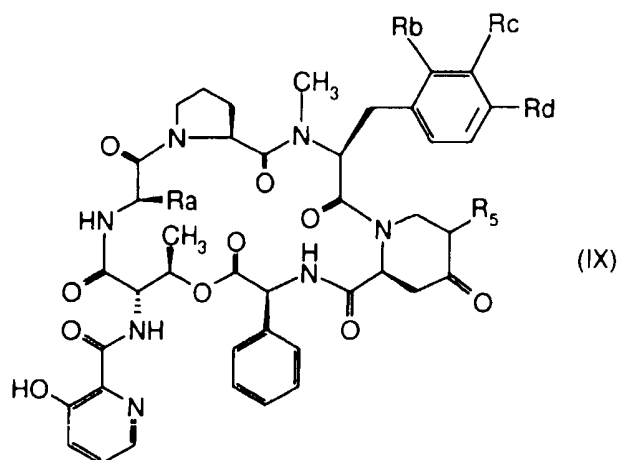


- 20 dans laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, ou  $-(CH_2)_nNR'R''$  et  $R_3$  est défini comme pour la revendication 1 à l'exception de représenter carboxy, sur un dérivé de streptogramine de formule générale :



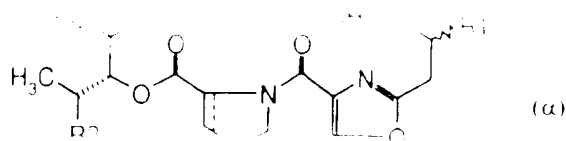
- 5 dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme dans la revendication 1, puis le cas échéant effectuée la transformation du dérivé pour lequel R<sub>3</sub> est amide ou ester en un dérivé pour lequel R<sub>3</sub> est carboxy et/ou le cas échéant effectuée l'oxydation du dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est alcoylthiométhyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle, ou le cas échéant effectuée la transformation du dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est un radical hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est halogénométhyle, puis le cas échéant effectuée la transformation du dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est halogénométhyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est -CH<sub>2</sub>NR'R'', ou le cas échéant effectuée la transformation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel R<sub>1</sub> est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R<sub>1</sub> est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyl ou -CONR'R'' et/ou éventuellement effectuée la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.
- 10
- 15
- 20 6. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Rd est méthylamino, caractérisé en ce que l'on effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel Rd est un radical diméthylamino, puis éventuellement transforme le dérivé de streptogramine obtenu

un dérivé de streptogramine de formule générale



5 dans laquelle Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la revendication 1, ou Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la revendication 1 en 2) à 7) et R<sub>5</sub> représente un radical méthylényle disubstitué de structure  $\begin{matrix} R_4 \\ \backslash \\ R_2 \end{matrix}$  pour lequel R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> sont définis comme précédemment, ou bien dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la revendication 1 en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, et R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène.

8. Compositions pharmaceutiques comprenant un dérivé de streptogramine du groupe B selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme d'association avec au moins un dérivé de streptogramine du groupe A, le cas échéant sous forme de sel, et/ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.
9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8, caractérisées en ce que le dérivé de la streptogramine du groupe A est choisi parmi la pristinamycine IIA, la pristinamycine IIB, la pristinamycine IIC, la pristinamycine IID, la pristinamycine IIE, la pristinamycine IIF, la pristinamycine IIG ou parmi des dérivés d'hémisynthèse connus ou parmi les dérivés de formule générale :





dans laquelle  $R_1$  est un radical  $-NR'R''$  pour lequel  $R'$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et  $R''$  est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou  $-OR'''$ ,  $R'''$  étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou  
5  $-NR_3R_4$ ,  $R_3$  et  $R_4$  pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et la liaison  $---$  représente une liaison simple ou une liaison double, ainsi  
10 que leurs sels.

10. Associations d'un dérivé de la streptogramine du groupe B, selon la revendication 1, avec au moins un un dérivé de la streptogramine du groupe A tel que défini dans la revendication 9.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

FA 553276  
FR 9802316

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,A	WO 96 04299 A (RHONE POULENC RORER SA ;BARRIERE JEAN CLAUDE (FR); PARIS JEAN MARC) 15 février 1996 * page 4, ligne 18 - page 5, ligne 1; revendications; exemples * ----	1,7-10
D,A	WO 96 01901 A (RHONE POULENC RORER SA ;BLANC VERONIQUE (FR); THIBAUT DENIS (FR);) 25 janvier 1996 * page 14, ligne 26 - page 15, ligne 5; revendications 1,2,29; exemples 3-42 * ----	1,7-10
A	WO 96 04298 A (RHONE POULENC RORER SA ;ANGER PASCAL (FR); BARRIERE JEAN CLAUDE (F) 15 février 1996 * page 12, ligne 11 - ligne 20; revendications; exemples * -----	1,7-10
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07K A61K

## CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES

- X particulièrement pertinent à lui seul  
Y particulièrement pertinent en combinaison avec un  
autre document de la même catégorie  
A pertinent à l'encontre d'au moins une revendication  
du arrière-plan technologique général  
P invention non-écrite  
D document intercalaire

- 1 théorie ou principe à la base de l'invention  
E document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  
à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  
de dépôt ou qu'à une date postérieure  
M cité dans la demande  
S cité par d'autres raisons  
N numéro de la même famille - document correspondant